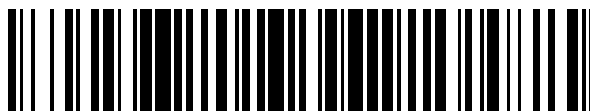


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 590 508**

51 Int. Cl.:

C07D 487/16 (2006.01)

C07D 498/16 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 31/00 (2006.01)

C07D 487/22 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2013** **PCT/EP2013/064763**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.01.2014** **WO14009509**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013** **E 13735321 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2016** **EP 2872515**

54 Título: **Purinas macrocíclicas para el tratamiento de infecciones víricas**

30 Prioridad:

13.07.2012 EP 12176330

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.11.2016

73 Titular/es:

JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (100.0%)
Eastgate Village, Eastgate
Little Island, County Cork, IE

72 Inventor/es:

BONFANTI, JEAN-FRANÇOIS;
FORTIN, JÉRÔME MICHEL CLAUDE;
MULLER, PHILIPPE;
DOUBLET, FRÉDÉRIC MARC MAURICE;
RABOISSON, PIERRE JEAN-MARIE BERNARD y
ARNOULT, ERIC PIERRE ALEXANDRE

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 590 508 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

Purinas macrocíclicas para el tratamiento de infecciones víricas

- 5 Esta invención se refiere a derivados de purina macrocíclica, procesos para su preparación, composiciones farmacéuticas, y los compuestos para su uso en el tratamiento de infecciones víricas.

10 La presente invención se refiere a derivados de purina macrocíclica para uso en el tratamiento de infecciones víricas, trastornos inmunitarios o inflamatorios, por lo cuales está implicada la modulación, o agonismo, de receptores tipo Toll (TLR). Los receptores tipo Toll son proteínas transmembrana primarias caracterizadas por un dominio extracelular rico en leucina y una extensión citoplasmática que contiene una región conservada. El sistema inmunológico innato puede reconocer patrones moléculas asociados a patógenos mediante estos TLR expresados sobre la superficie celular de ciertos tipos de células inmunitarias. El reconocimiento de patógenos foráneos activa la producción de citoquinas y la regulación positiva de moléculas coestimuladores en fagocitos. Esto conduce a la modulación del comportamiento de células T.

15 Se ha estimado que la mayoría de las especies de mamíferos tiene entre diez y quince tipos de receptores tipo Toll. Se han identificado trece TLR (llamados TLR1 a TLR13) en seres humanos y ratones juntos, y se han encontrado formas equivalentes de muchos de estos en otras especies de mamíferos. Sin embargo, no están presentes equivalentes de ciertos TLR encontrados en seres humanos en todos los mamíferos. Por ejemplo, un gen que codifica una proteína análoga a TLR10 en seres humanos está presente en ratones, pero parece haberse dañado en algún punto en el pasado por un retrovirus. Por otro lado, los ratones expresan TLR 11, 12 y 13, ninguno de los cuales está representado en seres humanos. Otros mamíferos pueden expresar TLR que no se encuentran en seres humanos. Otras especies no de mamífero pueden tener TLR distintos de mamíferos, como se demuestra por TLR14, que se encuentra en el pez fugu Takifugu. Esto puede complicar el proceso de uso de animales experimentales como modelos de inmunidad innata humana.

20 Para revisiones detalladas sobre receptores tipo Toll, véanse los siguientes artículos de revista. Hoffmann, J.A., *Nature*, **426**, pág. 33-38, 2003; Akira, S., Takeda, K., y Kaisho, T., *Annual Rev. Immunology*, **21**, pág. 335-376, 2003; Ulevitch, R. J., *Nature Reviews: Immunology*, **4**, pág. 512-520, 2004.

25 Se han descrito previamente compuestos que indican actividad sobre receptores tipo Toll, tales como derivados de purina en el documento WO 2006/117670, derivados de adenina en el documento WO 98/01448 y documento WO 99/28321, y pirimidinas en el documento WO 2009/067081.

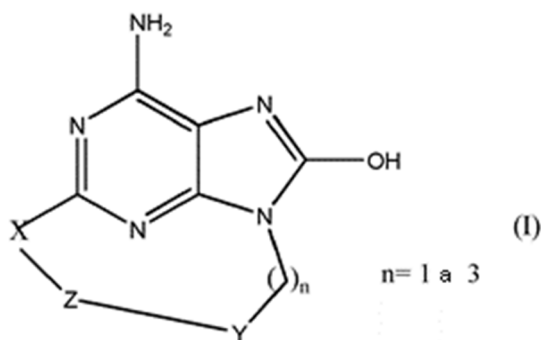
30 El documento WO 2009/005687 describe derivados de purina para su uso como moduladores del receptor tipo Toll 7.

35 Sin embargo, existe una fuerte necesidad de nuevos moduladores del receptor tipo Toll que tengan selectividad preferida, mayor potencia, mayor estabilidad metabólica y un perfil mejorado de seguridad en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

40 En el tratamiento de ciertas infecciones víricas, pueden administrarse inyecciones regulares de interferón (IFN-alfa), como es el caso del virus de la hepatitis C (HCV). Para más información, remítase a Fried et. al. Peginterferon-alfa plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection, *N Engl J Med* 2002; 347: 975-82. Los inductores de IFN de molécula pequeña disponibles por vía oral ofrecen las ventajas potenciales de inmunogenicidad reducida y comodidad de administración. Por tanto, los nuevos inductores de IFN son una nueva clase potencialmente eficaz de fármacos para tratar infecciones víricas. Para un ejemplo en la bibliografía de un inductor de IFN de molécula pequeña que tiene efecto antivírico, véase De Clercq, E.; Descamps, J.; De Somer, P. *Science* **1978**, 200, 563-565.

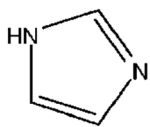
45 IFN-alfa también se da en combinación con otros fármacos en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (remítase a Eur. J. Cancer 46, 2849-57, y Cancer Res. **1992**, 52, 1056, por ejemplo). Los agonistas de TLR 7/8 también son de interés como adyuvantes de vacuna a causa de su capacidad para inducir una pronunciada respuesta Th1 (remítase a Hum. Vaccines 2010, 6, 1-14, y Hum. Vaccines 2009, 5, 381-394, por ejemplo).

50 De acuerdo con la presente invención se proporciona un compuesto de fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde

5 X es oxígeno, nitrógeno, azufre o

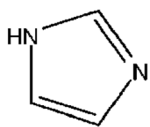


10 Y representa un anillo aromático o anillo heterocíclico que comprende al menos un nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo o halógeno,

Z representa alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo;
 o Z representa alquilo C₁₋₆-NH-C(O)-alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆-NH-C(O)-alquilo C₁₋₆-O-;
 15 o Z representa alquilo C₁₋₁₀-O- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo,
 o Z representa alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo,
 20 o Z representa alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆-O- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo.

Parte de la invención es también aquellos compuestos de fórmula (I) donde

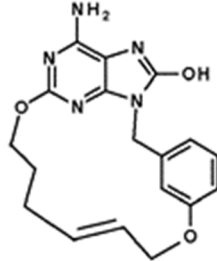
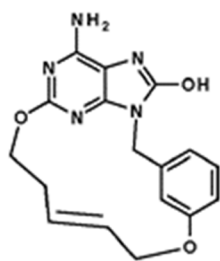
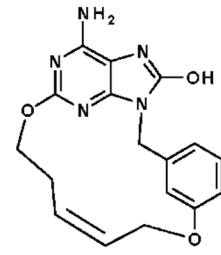
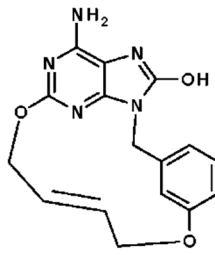
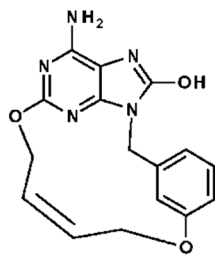
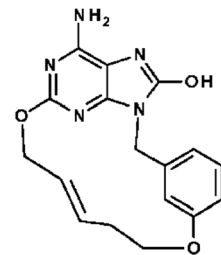
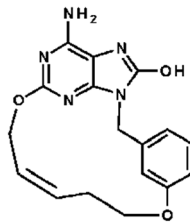
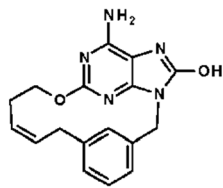
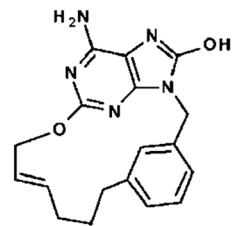
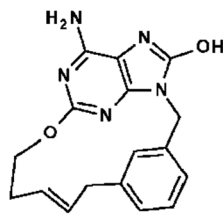
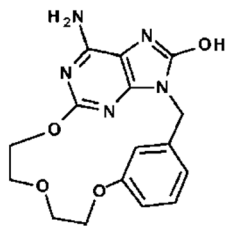
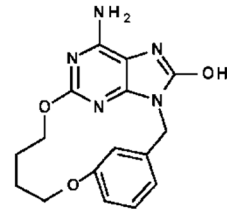
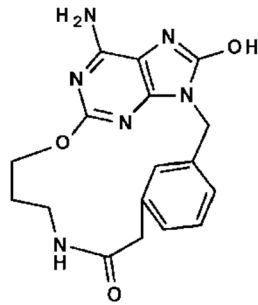
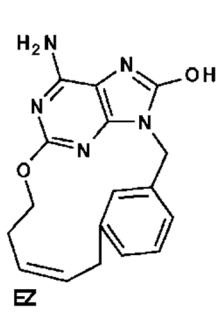
25 X es O, N-alquilo C₁₋₄, NH, S o



30 Y representa un anillo aromático o anillo heterocíclico que comprende al menos un nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo, halógeno, C(O)NH-alquilo C₁₋₆, NH(CO)-alquilo C₁₋₆, CN, NH-alquilo C₁₋₆, N-(alquilo C₁₋₆)₂, C(O)-alquilo C₁₋₆ u OH,

Z representa alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo u OH;
 o Z representa alquilo C₁₋₆-NH-C(O)-alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆-NH-C(O)-alquilo C₁₋₆-O-;
 o Z representa alquilo C₁₋₆-NCH₃-C(O)-alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆-NCH₃-C(O)-alquilo C₁₋₆-O-;
 35 o Z representa alquilo C₁₋₆-C(O)-NH-alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆-C(O)-NH-alquilo C₁₋₆-O-;
 o Z representa alquilo C₁₋₆-C(O)-NCH₃-alquilo C₁₋₆- o alquilo C₁₋₆-C(O)-NCH₃-alquilo C₁₋₆-O-;
 o Z representa alquilo C₁₋₁₀-O- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo u OH;
 o Z representa alquilo C₁₋₁₀-NH- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo u OH;
 40 o Z representa alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo u OH;
 o Z representa alquilo C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆-O- donde dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo u OH.

45 Se seleccionaron compuestos preferidos que tienen una de las siguientes fórmulas de acuerdo con la invención del grupo de:



Otros compuestos preferidos de acuerdo con la invención son compuestos que tienen los siguientes números (mencionados en las Tablas 1 y 2, respectivamente): 32, 45, 60, 64, 65, 68, 75, 87, 90, 91 y 92.

Parte de la invención es también una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Además, a la invención pertenece un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica mencionada anteriormente para su uso como medicamento.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica mencionada anteriormente para su uso en el tratamiento de un trastorno en que está implicada la modulación de TLR7.

5 El término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático de cadena lineal o cadena ramificada principalmente saturado (pero en compuestos específicos de acuerdo con la invención está insaturado) que contiene la cantidad especificada de átomos de carbono.

10 El término "halógeno" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo (cadena de carbono e hidrógeno) unido con enlace sencillo a oxígeno como, por ejemplo, un grupo metoxi o grupo etoxi.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula (I) incluyen las sales de adición de ácidos y de bases de los mismos. Las sales adecuadas de adición de ácidos se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Las sales adecuadas de bases se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas.

20 Los compuestos de la invención también pueden existir en formas no solvatadas y solvatadas. El término "solvato" se usa en este documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas farmacéuticamente aceptables de disolvente, por ejemplo, etanol.

El término "polimorfo" se refiere a la capacidad del compuesto de la invención de existir en más de una forma o estructura cristalina.

25 Los compuestos de la invención pueden presentarse en una formación llamada "tautómero(s)" que se refiere a isómeros de compuestos orgánicos que se interconvierten fácilmente por una reacción química llamada tautomerización. Esta reacción provoca la migración formal de un átomo de hidrógeno o protón, acompañada por un cambio de un enlace sencillo y un doble enlace adyacente.

30 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse como productos cristalinos o amorfos. Pueden obtenerse, por ejemplo, como tapones sólidos, polvos o películas por métodos tales como precipitación, cristalización, secado por congelación, secado por pulverización o secado por evaporación. Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más compuestos de la invención diferentes o en combinación con uno o más fármacos diferentes. Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se usa en este documento para describir cualquier ingrediente diferente al compuesto o compuestos de la invención. La elección del excipiente depende en gran medida de factores tales como el modo particular de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma de dosificación.

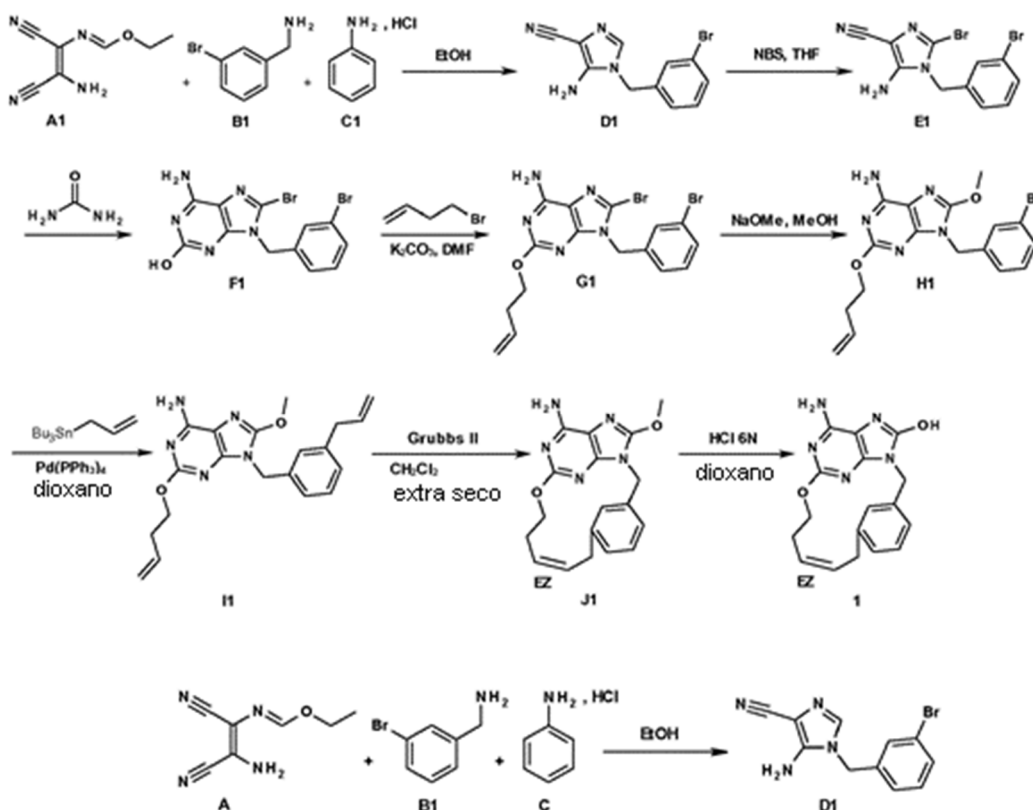
40 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar de forma sistémica los fármacos. Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, se combina una cantidad eficaz del compuesto particular, 45 opcionalmente en forma de sal de adición, como ingrediente activo en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, pudiendo dicho vehículo adoptar una amplia diversidad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para administración. Estas composiciones farmacéuticas están, de forma deseable, en forma monodosis adecuada, por ejemplo, para administración oral, rectal o percutánea. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma oral de dosificación, puede emplearse cualquiera de los medios farmacéuticos habituales tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires, emulsiones y soluciones; o vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, diluyentes, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. A causa de su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan las formas orales monodosis más ventajosas, en cuyo caso se emplean, 55 obviamente, vehículos farmacéuticos sólidos. También se incluyen preparaciones en forma sólida que pueden convertirse, poco antes de su uso, en formas líquidas. En las composiciones adecuadas para administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente potenciador de la penetración y/o un agente humectante adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, que son aditivos que no introducen un efecto perjudicial significativo sobre la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración a la piel y/o pueden ser de ayuda para preparar las composiciones deseadas. 60 Estas composiciones pueden administrarse de diversos modos, por ejemplo, como un parche transdérmico, como un aplicador puntual, como una pomada. Los compuestos de la presente invención también pueden administrarse mediante inhalación o insuflación por medio de métodos y formulaciones empleadas en la técnica para su administración de esta manera. Por tanto, en general, los compuestos de la presente invención pueden 65 administrarse a los pulmones en forma de una solución, una suspensión o un polvo seco.

Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma monodosis para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma monodosis, como se usa en este documento, se refiere unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, soluciones o suspensiones inyectables y similares, y múltiples segregados de los mismos.

Los expertos en el tratamiento de enfermedades infecciosas serán capaces de determinar la cantidad eficaz a partir de los resultados de ensayo presentados posteriormente en este documento. En general, se contempla que una cantidad diaria eficaz sería de 0,01 mg/kg a 50 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal. Puede ser apropiado administrar la dosis requerida como dos, tres, cuatro o más subdosis a intervalos apropiados durante todo el día. Dichas subdosis pueden formularse como formas monodosis, por ejemplo, que contienen de 1 a 1000 mg y, en particular, de 5 a 200 mg de ingrediente activo por forma monodosis.

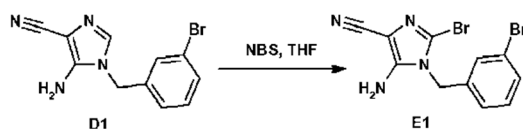
La dosificación exacta y frecuencia de administración depende del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso y estado físico general del paciente particular, así como otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien sabido por los expertos en la materia. Además, es evidente que la cantidad eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad eficaz mencionados anteriormente son, por lo tanto, solamente directrices y no pretenden limitar el alcance o uso de la invención en ninguna medida.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 1

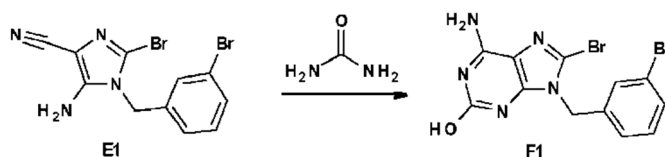


Síntesis de intermedio D1

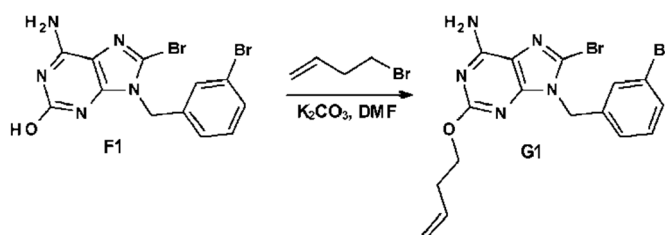
A 10°C, se añadió gota a gota 3-bromobencilamina (11,9 g, 63,96 mmol) a una mezcla de A1 (10 g, 60,91 mmol) y C1 (125 mg, 0,97 mmol) en EtOH (100 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadieron gota a gota 120 ml de NaOH 1 N y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con un mínimo de EtOH frío y se secó para dar 12,74 g (75% de rendimiento) de intermedio D1.

**Síntesis de intermedio E1**

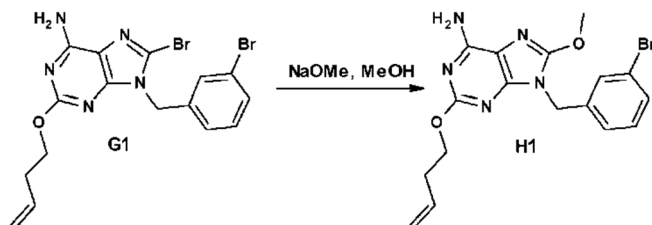
- 5 Se añadió en porciones N-bromosuccinimida (7,56 g, 42,47 mmol) a una suspensión de D1 (10,7 g, 38,61 mmol) en THF (100 ml) manteniendo la temperatura a 15°C, después la mezcla de reacción se agitó a 15°C durante 10 minutos. La mezcla se vertió en una solución acuosa de NaHCO₃ y EtOAc. Las capas se decantaron y se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto en bruto se recogió en CH₃CN, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 7,5 g (55% de rendimiento) de una parte de intermedio E1. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 µm; fase móvil (99% de CH₂Cl₂, 1% de CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 2,8 g (20% de rendimiento) de un segundo lote de intermedio E1.

**Síntesis de intermedio F1**

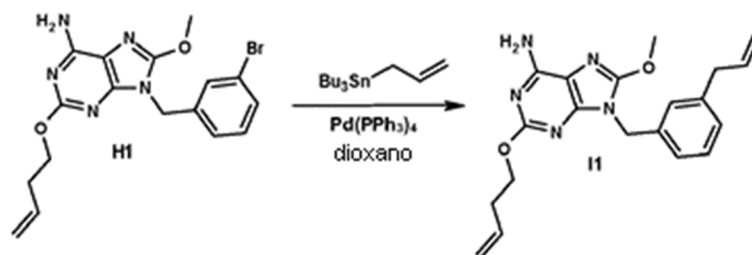
- 15 Una mezcla de E1 (8,3 g, 23,31 mmol) en urea (14 g, 233,1 mmol) se calentó a 160°C durante 4 h. Se añadió de nuevo urea (14 g, 233,1 mmol) y la mezcla se agitó a 160°C durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió agua. El precipitado se trituró y se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C para dar 9,25 g (99% de rendimiento) de intermedio F1.

**Síntesis de intermedio G1**

- 25 Una mezcla de F1 (3 g, 7,52 mmol), 4-bromo-1-buteno (2,29 ml, 22,55 mmol), K₂CO₃ (3,11 g, 22,55 mmol) en DMF seca (40 ml) se agitó a 50°C durante 12 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 50 g, CH₂Cl₂/CH₃OH: 98-2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 1,95 g (57% de rendimiento) de intermedio G1.

**Síntesis de intermedio H1**

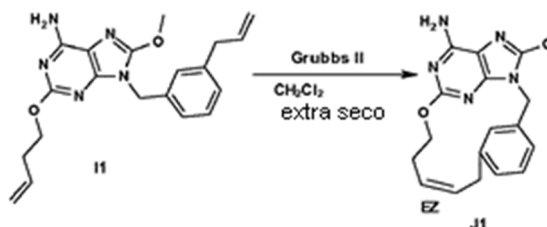
- 35 A TA, se añadió gota a gota metóxido sódico (solución al 30% en peso en CH₃OH) (8,4 ml, 45,24 mmol) a una mezcla de G1 (4,1 g, 9,05 mmol) en CH₃OH (100 ml). La mezcla se agitó a 60°C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 3,8 g (100% de rendimiento) de intermedio H1. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.



Síntesis de intermedio I1

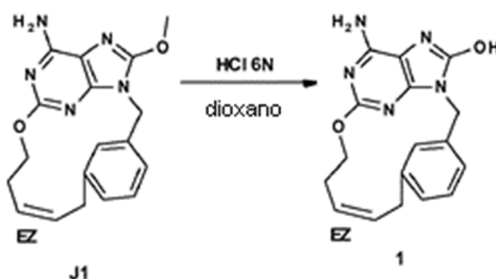
5 La reacción se realizó dos veces en paralelo.

Una mezcla de H1 (2*1,75 g, 8,66 mmol), aliltri-N-butilestaño (2*1,32 ml, 8,66 mmol) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (O) (2*500 mg, 0,87 mmol) en dioxano (2*17,5 ml) se agitó a 140°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en una solución de agua KF (1 g/100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a TA. Se añadió EtOAc y la mezcla se filtró a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con EtOAc. Las capas se decantaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 120 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98,5/1,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 1,76 g (56% de rendimiento) de intermedio I1.



Síntesis de intermedio J1

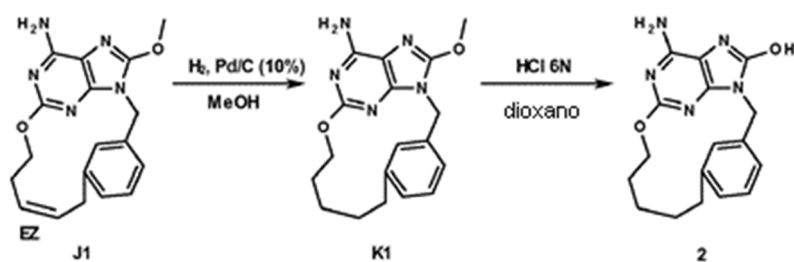
Se añadió I1 (950 mg, 2,6 mmol) a CH₂Cl₂ extra seco (760 ml) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución durante 30 min. Se añadió en una porción catalizador de Grubbs de segunda generación (222 mg, 0,26 mmol) y la mezcla se agitó bajo un flujo de N₂ durante 24 h. El disolvente se evaporó y el compuesto en bruto se purificó inmediatamente por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 10 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98,5/1,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 280 mg de intermedio I1 y 200 mg (23% de rendimiento) de intermedio J1 (como una mezcla de dos isómeros E y Z).



Síntesis de compuesto final 1

Una mezcla de J1 (200 mg, 0,59 mmol) en HCl 6 N (2 ml) y dioxano (5 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se lavó con EtOAc (15 ml), después la mezcla se basificó a 0°C con K₂CO₃ (aparece un precipitado) y se extrajo muchas veces con EtOAc y CH₃OH. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se recrystalizó en CH₃CN, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 108 mg (56% de rendimiento) de compuesto 1 (mezcla de isómeros E/Z 55/45).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 2



Síntesis de intermedio K1

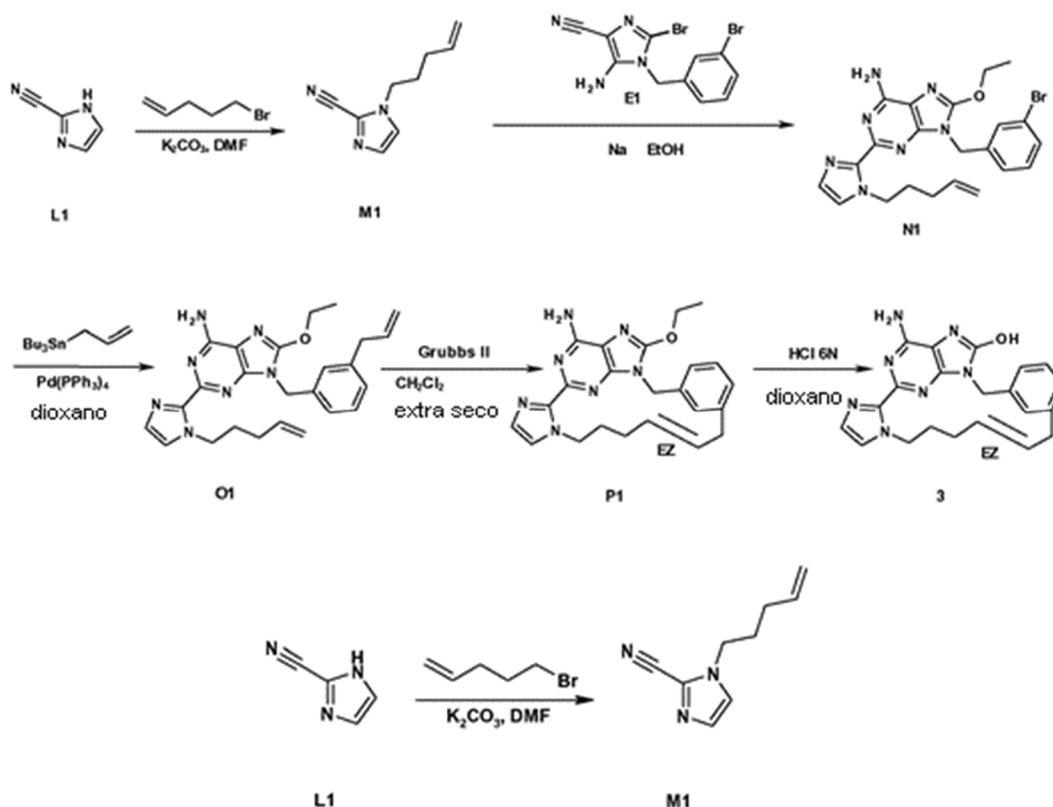
- 5 Una mezcla de J1 (130 mg, 0,39 mmol), Pd/C (10%) (20 mg, 0,02 mmol) en CH₃OH (30 ml) se hidrogenó a presión atmosférica de H₂ durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración a través de celite®. El celite® se lavó con CH₃OH. El filtrado se evaporó para dar 126 mg (96% de rendimiento) de intermedio K1, usado tal cual en la siguiente etapa.

10 Síntesis de compuesto final 2

A TA, una mezcla de K1 (110 mg, 0,32 mmol) en HCl 6 N (1 ml) y dioxano (2 ml) se agitó durante 6 h. La mezcla se vertió en hielo y se neutralizó con NaOH 3 N. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua, EtOH, después con éter dietílico y se secó para dar 79 mg (75% de rendimiento) de compuesto 2.

15

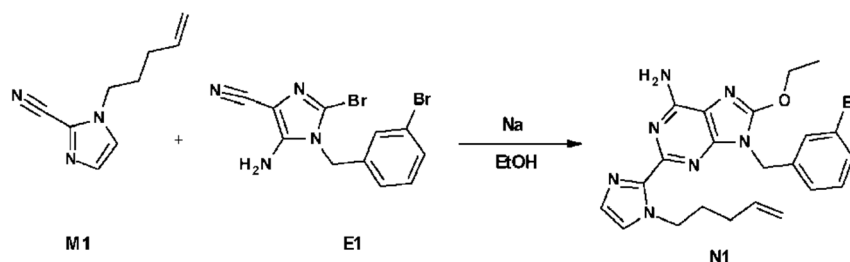
Esquema global en la preparación de productos finales: método 3



20 Síntesis de intermedio M1

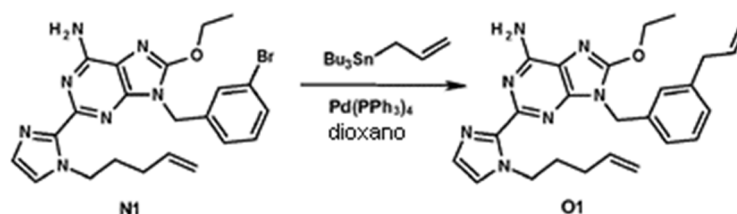
Se agitó L1 (3,0 g, 32,23 mmol), 5-bromo-1-penteno (4,8 g, 32,23 mmol) y K₂CO₃ (5,34 g, 38,67 mmol) en DMF (75 ml) a 60°C durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 4,6 g (89% de rendimiento) de intermedio M1 usado tal cual en la siguiente etapa.

25



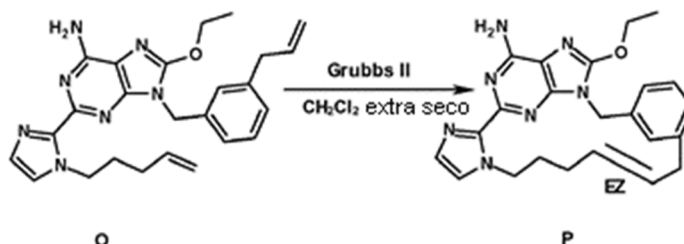
Síntesis de intermedio N1

- 5 Bajo un flujo de N₂, se disolvió sodio (1,42 g, 62,03 mmol) en EtOH (80 ml) a TA. Se añadieron gota a gota M1 (2,0 g, 12,41 mmol), E1 (4,42 g, 12,41 mmol) en EtOH (20 ml) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante 5 h bajo un flujo de N₂. El disolvente se evaporó. Se añadieron EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 µm; fase móvil (0,5% de NH₄OH, 94% de CH₂Cl₂, 6% de CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 3,15 g (53% de rendimiento) de intermedio N1.



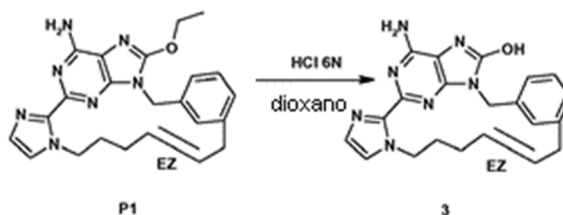
Síntesis de intermedio O1

- 15 Una mezcla de N1 (0,50 g, 1,04 mmol), aliltri-N-butilestaño (0,32 ml, 1,04 mmol) y tetraakis(trifenilfosfina)paladio (O) (120 mg, 0,10 mmol) en dioxano (4 ml) se agitó a 140°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se vertió en una solución de agua KF (5 g/100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a TA. Se añadió EtOAc y las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 15-40 µm; fase móvil (0,5% de NH₄OH, 95% de CH₂Cl₂, 5% de CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 300 mg (65% de rendimiento) de intermedio O1.



Síntesis de intermedio P1

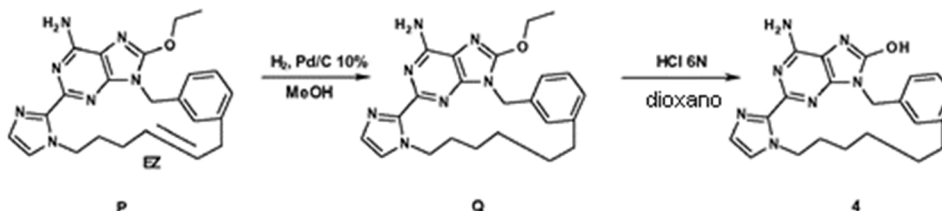
- 25 Se añadió O1 (1,80 g, 4,06 mmol) a CH₂Cl₂ extra seco (1080 ml) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución durante 30 min. Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (346 mg, 0,41 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a TA bajo un flujo de N₂ durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 120 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 1,47 g de producto en bruto. El residuo se purificó por cromatografía en fase inversa sobre (X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm), fase móvil (gradiente de 80% de NH₄HCO₃ 0,5% de tampón pH10, 20% de CH₃CN a 0% de NH₄HCO₃ 0,5% de tampón pH10, 100% de CH₃CN). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 83 mg (5% de rendimiento) de intermedio P1 (como una mezcla de dos isómeros E y Z) y 800 mg de intermedio O1.



Síntesis de compuesto final 3

- 5 P1 (40 mg, 0,10 mmol) en HCl 6 N (2 ml) y dioxano (2 ml) se agitaron a TA durante 18 h. A 0°C, la mezcla se basificó con K₂CO₃ y se extrajo con EtOAc y CH₃OH. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 12 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 90/10/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 23 mg. El compuesto se recogió en éter dietílico, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 15 mg
- 10 (40% de rendimiento) de compuesto 3 (como una mezcla de dos isómeros E/Z 70/30).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 4



Síntesis de intermedio Q1

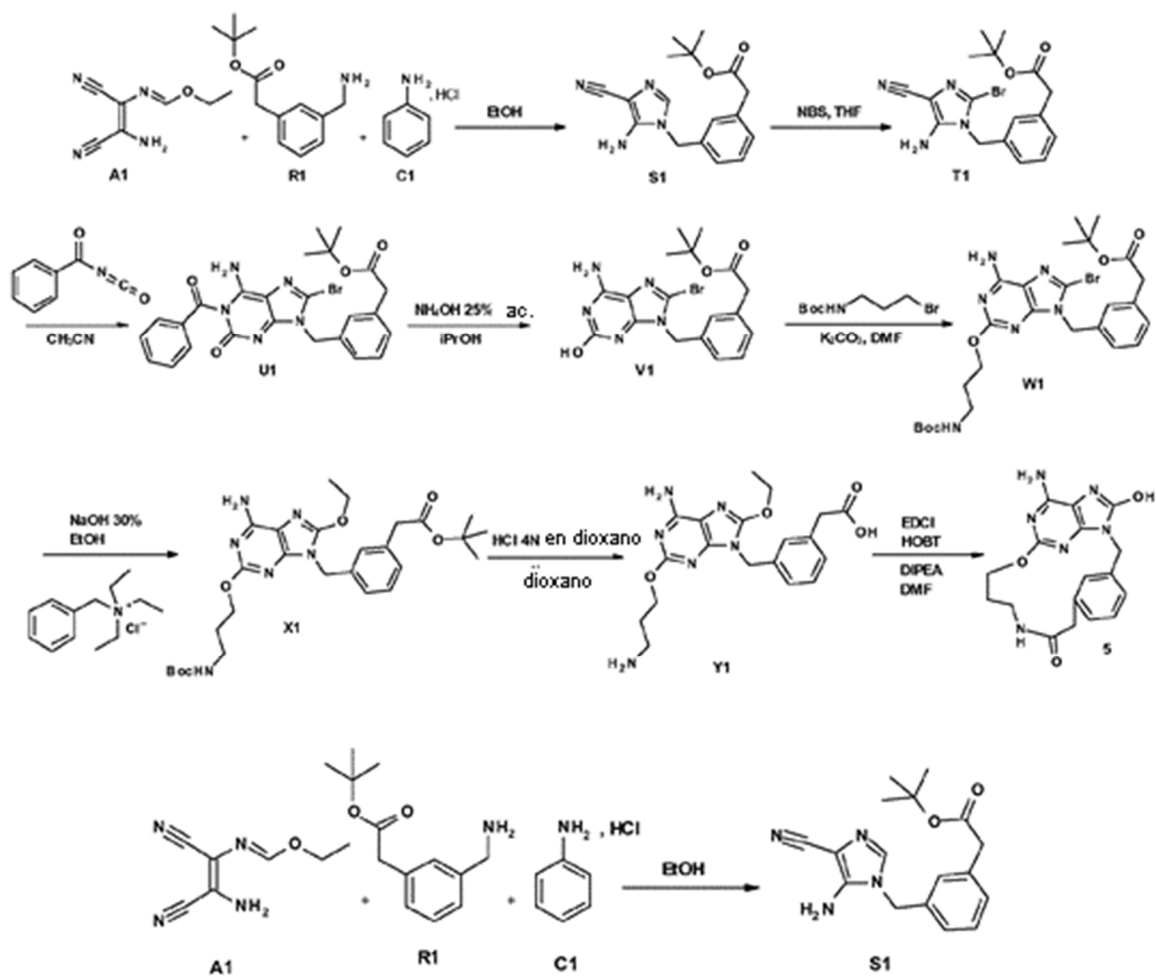
- 15 Una mezcla de P1 (70 mg, 0,17 mmol), Pd/C al 10% (18 mg, 0,02 mmol) en CH₃OH (5 ml) se hidrogenó a presión atmosférica de H₂ durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con CH₃OH y se evaporó el filtrado. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 10 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 96/4/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 50 mg (71% de rendimiento) de intermedio Q1.
- 20

Síntesis de compuesto final 4

- 25 Se agitó Q1 (50 mg, 0,12 mmol) en HCl 6 N (1 ml) y dioxano (1 ml) a TA durante 18 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con dioxano y se secó para dar 38 mg (71% de rendimiento) de compuesto 4 (1HCl, 1H₂O).

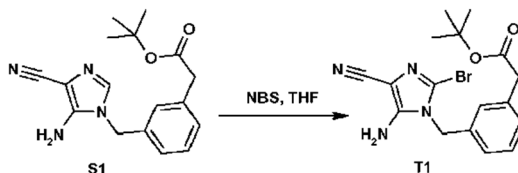
Esquema global en la preparación de productos finales: método 5

30



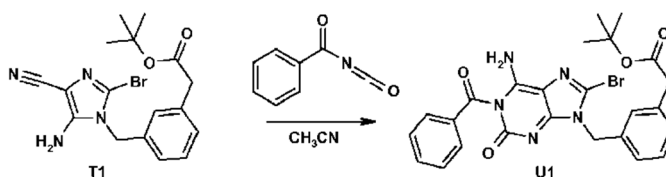
Síntesis de intermedio S1

- 5 A 10°C, se añadió gota a gota R1 (7,70 g, 34,79 mmol) en EtOH (30 ml) a una mezcla de A1 (5,44 g, 33,14 mmol), C1 (68 mg, 0,53 mmol) en EtOH (25 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. Se añadieron gota a gota 60 ml de NaOH 1 N y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente. El
- 10 crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (SiOH irregular 20-45 µm; fase móvil (0,1% de NH₄OH, 98% de CH₂Cl₂, 2% de CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 5,1 g (49% de rendimiento) de intermedio S1.



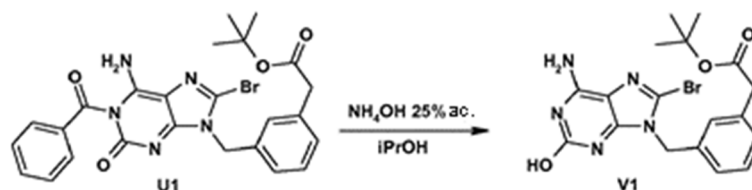
15 Síntesis de intermedio T1

- A 10°C, bajo un flujo de N₂, se añadió en porciones N-bromosuccinimida (2,90 g, 16,33 mmol) a una mezcla de S1 (5,1 g, 16,33 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó durante 10 min a 10°C. La mezcla se vertió en una solución de NaHCO₃ al 10% en agua y EtOAc. Las capas se decantaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH 99-1). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 3,75 g (59% de rendimiento) de intermedio T1.



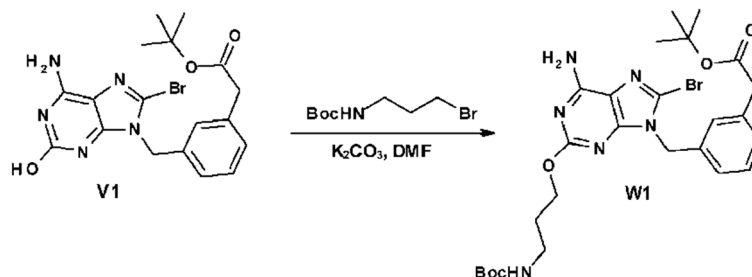
Síntesis de intermedio U1

- 5 Se añadió isocianato de benzoilo (7,05 g, 47,92 mmol) a una mezcla de T1 (3,75 g, 9,58 mmol) en CH₃CN (80 ml) en agitación a TA. La mezcla se agitó a TA durante una noche. El disolvente se evaporó, el residuo se disolvió en 2-propanol/NH₃ acuoso al 25% 1:1 (200 ml) y la solución resultante se agitó a TA durante 72 h. El disolvente se evaporó y la mezcla resultante se vertió en agua, se neutralizó con HCl diluido y se extrajo con EtOAc. Las capas se filtraron a través de una capa de celite®, el celite® se lavó con EtOAc. El filtrado se decantó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 1,70 g (33% de rendimiento) de intermedio U1.



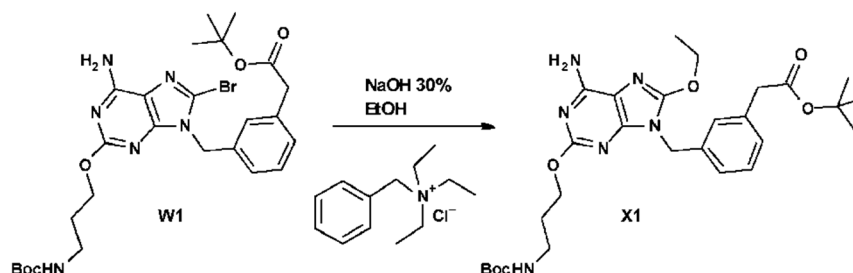
Síntesis de intermedio V1

- 15 Una mezcla de U1 (1,6 g, 2,97 mmol) en NH₄OH al 25% (160 ml) e iPrOH (160 ml) se agitó a TA durante 72 h. Se evaporó iPrOH y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc. Apareció un precipitado entre las 2 fases. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 880 mg (68% de rendimiento) de intermedio V1. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 680 mg de intermedio U1.



Síntesis de intermedio W1

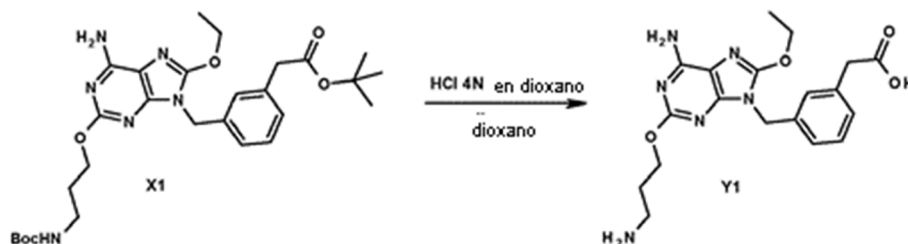
- 25 Una mezcla de V1 (520 mg, 1,20 mmol), N-(3-bromopropil)carbamato de terc-butilo (570 mg, 2,40 mmol) y K₂CO₃ (496 mg, 3,59 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80°C durante 5 h. Después de enfriar hasta TA, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 800 mg (>100% de rendimiento) de intermedio W1. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.



Síntesis de intermedio X1

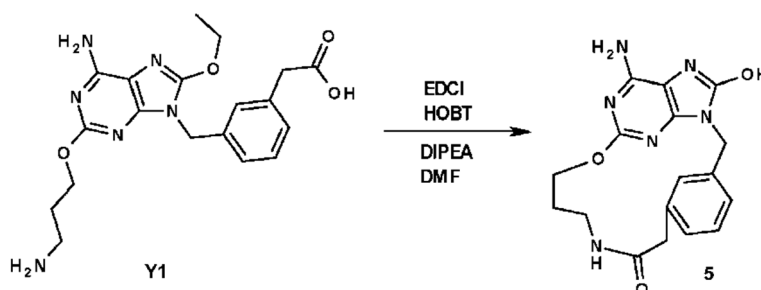
- 35 Una mezcla de W1 (0,60 g, 1,01 mmol), cloruro de benciltriethylamonio (11,5 mg, 0,05 mmol) en NaOH al 30% (15 ml)

y EtOH (15 ml) se agitó a 60°C durante 4 h. La mezcla se semiconcentró. El pH se ajustó a 5 con HCl 3 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente para dar 500 mg (98% de rendimiento) de intermedio X1.



Síntesis de intermedio Y1

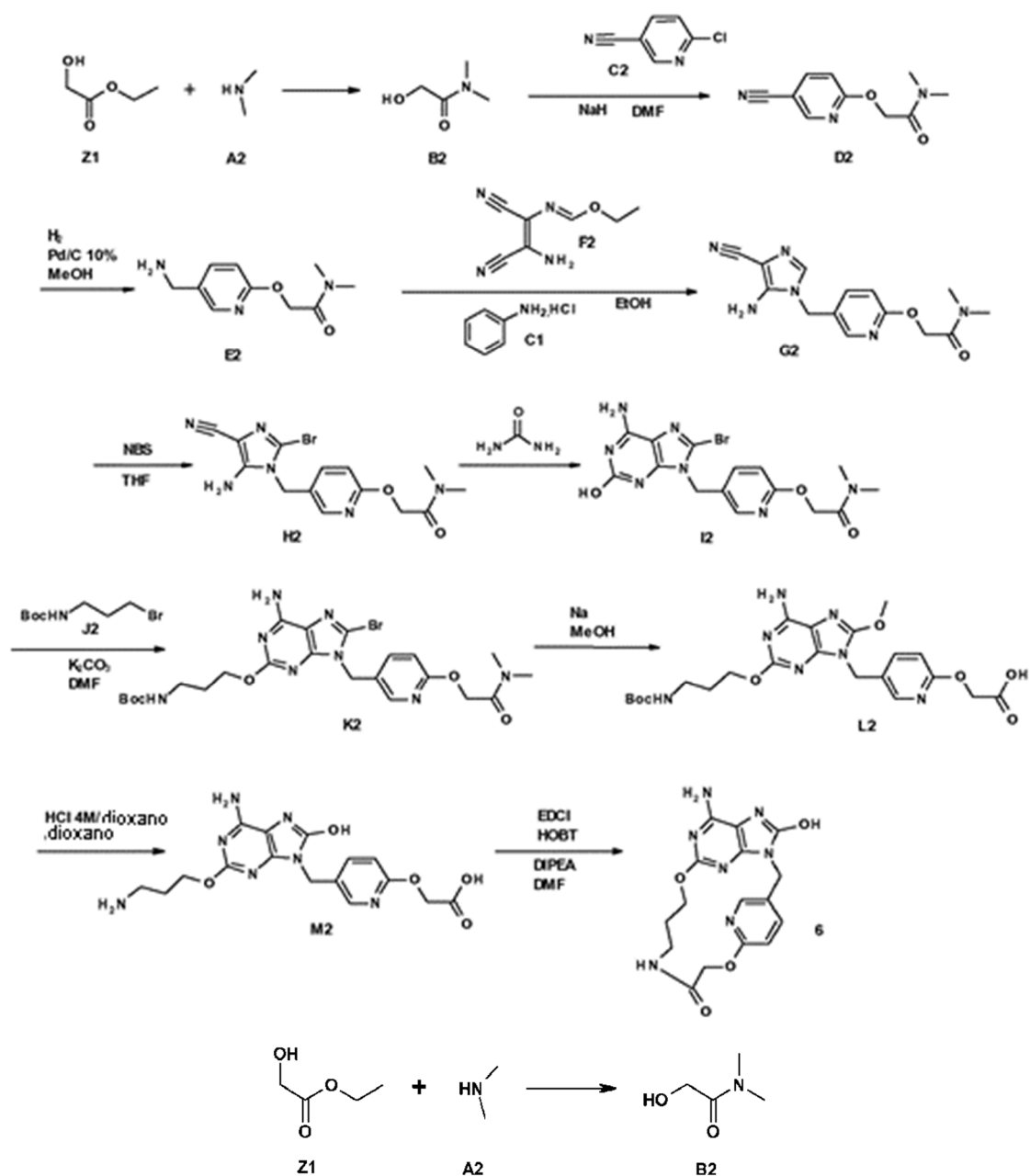
A 0°C, se añadió gota a gota HCl 4 N en dioxano (1,25 ml, 4,99 mmol) a una mezcla de X1 (0,50 g, 1 mmol) en dioxano (2,5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 450 mg (>100% de rendimiento) de intermedio Y1. El compuesto en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.



Síntesis de compuesto final 5

Se añadieron lentamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (520 mg, 2,72 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (367 mg, 2,72 mmol) a una mezcla de Y1 (370 mg, 0,91 mmol), diisopropiletilamina (0,78 ml, 4,53 mmol) en DMF (270 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en CH₂Cl₂-CH₃OH (90-10) y se lavó con agua. Apareció un precipitado en el embudo de decantación. El precipitado se retiró por filtración para dar 103 mg. Este precipitado se recogió en EtOH caliente, se agitó a reflujo durante 1 h, se enfrió hasta TA y se retiró por filtración. El crudo se purificó por fase inversa sobre (X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm), fase móvil (gradiente de 75% de NH₄HCO₃; 0,5% de tampón pH10, 25% de CH₃OH a 0% de NH₄HCO₃; 0,5% de tampón pH10, 100% de CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 8 mg (puro) y 50 mg (en bruto). El crudo se purificó por fase inversa sobre (X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm), fase móvil (gradiente de 90% de ácido trifluoroacético al 0,05%, 10% de CH₃OH a 0% de ácido trifluoroacético al 0,05%, 100% de CH₃OH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 20 mg. Las 2 fracciones (8 mg y 20 mg) se combinaron, se recogieron en dioxano y CH₃CN y se añadieron 0,50 ml de HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 28 mg (7% de rendimiento) de compuesto 5 (sal HCl).

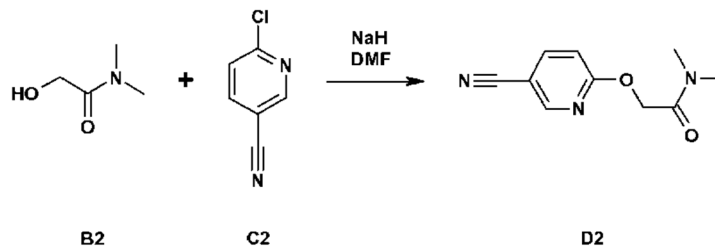
Esquema global en la preparación de productos finales: método 6



5 Síntesis de intermedio B2

Una solución de glicolato de etilo (10,0 g, 96,06 mmol) en dimetilamina (solución al 40% en agua) (100 ml) se agitó a TA durante 16 h y se concentró al vacío. El residuo se recogió en EtOH y se concentró de nuevo. El ciclo se realizó 3 veces para dar 9,75 g (98% de rendimiento) de intermedio B2.

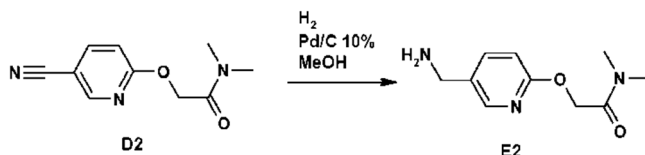
10



Síntesis de intermedio D2

15 A 0°C bajo un flujo de N₂, se añadió NaH (2,16 g, 54,13 mmol) a una solución de B2 (4,09 g, 39,69 mmol) en DMF

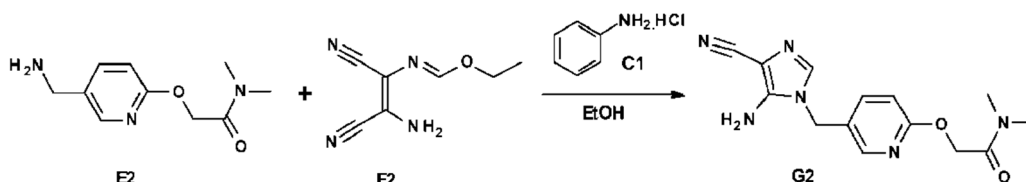
(36 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 30 min y se añadió (exotérmica) 6-cloronitrilo C2 (5,0 g, 36,09 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadió una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (150 ml), después se añadió solución de salmuera. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 7,0 g (95% de rendimiento) de intermedio D2.



Síntesis de intermedio E2

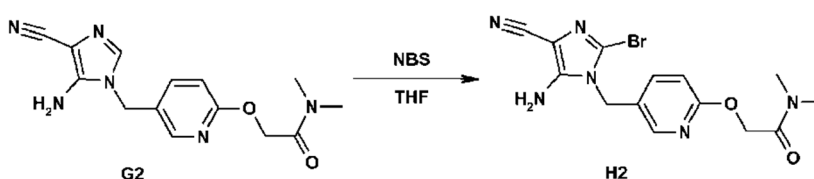
Se añadió Pd/C al 10% (2,0 g) a una solución de D2 (7,0 g, 34,11 mmol) en MeOH (140 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a TA en atmósfera de H₂ (1 atm (101,32 kPa)). Se añadió Pd/C al 10% (1,5 g, 0,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó con las mismas condiciones durante 4 h. El catalizador se filtró sobre una capa de celite®. El celite® se lavó con CH₃OH y el filtrado se concentró al vacío. Esta fracción se combinó con otro lote antes de la purificación.

El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 120 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 92/8/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para dar 2,2 g (27% de rendimiento) de intermedio E2.



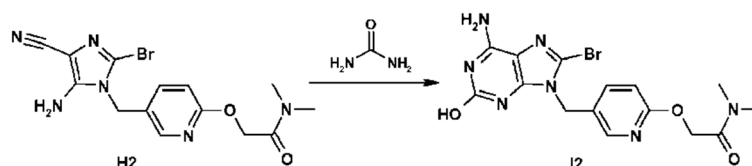
Síntesis de intermedio G2

Se añadió gota a gota E2 (2,2 g, 10,51 mmol) en EtOH (10 ml) a una solución de F2 (1,64 g, 10,01 mmol) y clorhidrato de anilina (20 mg, 0,16 mmol) en EtOH (10 ml) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH 1 M (25 ml) a la solución a 10°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con un mínimo de EtOH frío y se secó al vacío para dar 2,25 g (75% de rendimiento) de intermedio G2. G2 se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



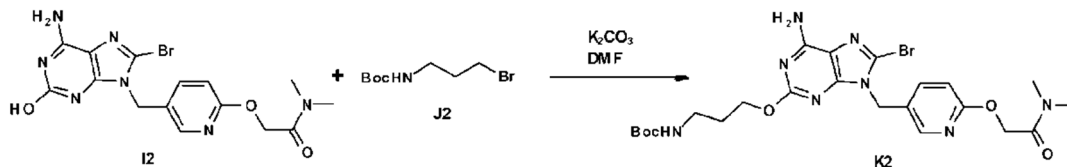
Síntesis de intermedio H2

Una solución de N-bromosuccinimida (1,47 g, 8,24 mmol) en THF (50 ml) se añadió gota a gota durante 25 min a una solución de G2 (2,25 g, 7,49 mmol) en THF (80 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a TA durante 45 min. La mezcla se recogió en CH₂Cl₂, se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, después con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El compuesto en bruto se cristalizó en CH₃CN, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 0,79 g (27% de rendimiento) de intermedio H2. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 50 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0,71 g (25% de rendimiento) de intermedio H2.



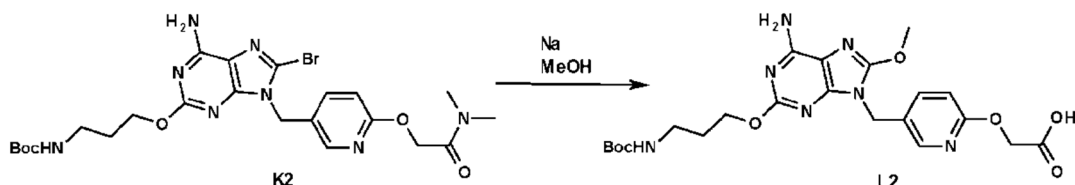
Síntesis de intermedio I2

Una mezcla de H2 (1,4 g, 3,69 mmol) en urea (13,3 g, 221,51 mmol) se calentó a 160°C durante 6 h. La mezcla se enfrió hasta TA y agua se añadió. El precipitado se trituró y se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C para dar 1,05 g (67% de rendimiento) de intermedio I2.



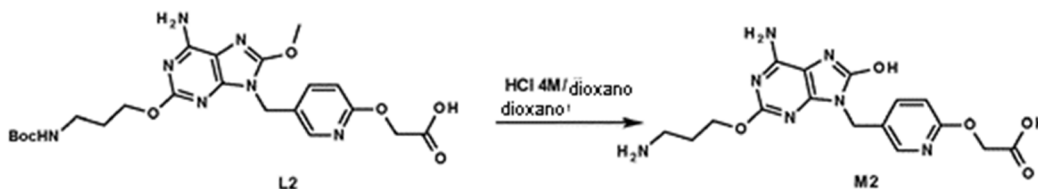
Síntesis de intermedio K2

Una mezcla de I2 (1,23 g, 2,91 mmol), N-(3-bromopropil)carbamato de terc-butilo J2 (1,04 g, 4,37 mmol), K₂CO₃ (604 mg, 4,37 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 50°C durante 12 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0,97 g (57% de rendimiento) de intermedio K2.



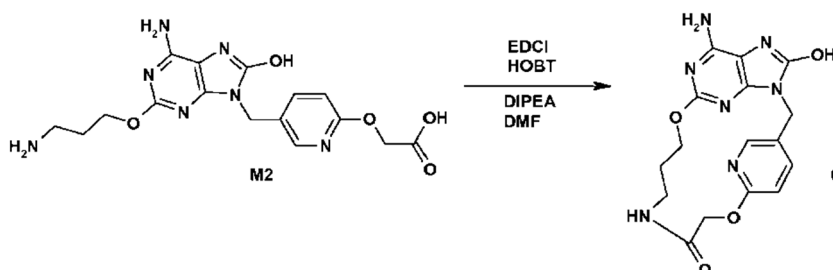
Síntesis de intermedio L2

A TA, se añadió sodio (446 mg, 19,42 mmol) a MeOH (30 ml). La mezcla se agitó hasta que el sodio estuvo en solución (exotérmica). Se añadió K2 (750 mg, 1,29 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h bajo un flujo de N₂. Se añadió agua y el pH se ajustó a 5-6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 0,54 g (83% de rendimiento) de intermedio L2.



Síntesis de intermedio M2

A 0°C, se añadió gota a gota HCl 4 M en dioxano (2,68 ml, 10,73 mmol) a una mezcla de L2 (0,54 g, 1,07 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 0,74 g (>100% de rendimiento). El compuesto en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

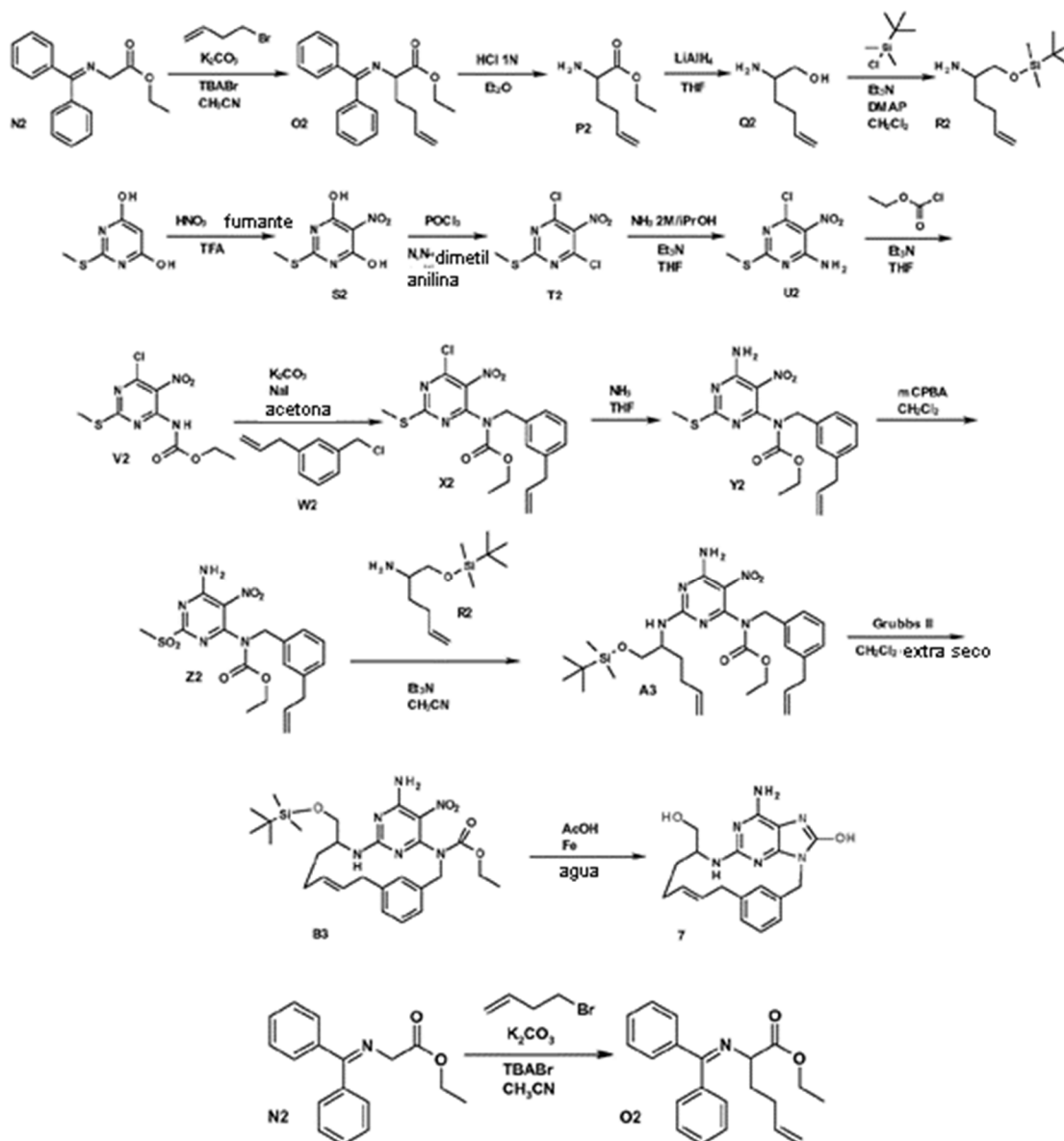


Síntesis de compuesto final 6

Se añadieron lentamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (675 mg, 3,52 mmol) e hidroxibenzotriazol (476 mg, 3,52 mmol) a una mezcla de M2 (500 mg, 1,17 mmol), diisopropiletilamina (1,01 ml, 5,87 mmol) en DMF (360 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en agua. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa sobre (X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm), fase móvil (gradiente de 90% de ácido

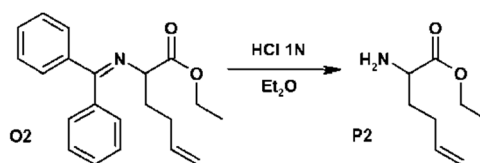
trifluoroacético al 0,05%, 10% de MeOH a 0% de ácido trifluoroacético al 0,05%, 100% de MeOH). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 75 mg de compuesto 6 y 100 mg (precipitado en bruto). La fracción pura (75 mg) se recogió en dioxano y CH₃CN y se añadió 1 ml de HCl 4 N en dioxano. La mezcla se agitó a TA durante 2 h. El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 57 mg (12% de rendimiento) de compuesto 6 (sal HCl).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 7



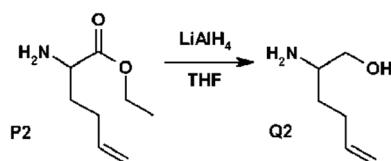
Síntesis de intermedio O2

Se añadió 4-bromo-1-buteno (8,6 ml, 84,17 mmol) a una mezcla de N2 (15 g, 56,11 mmol), K_2CO_3 (23,3 g, 168,33 mmol), bromuro de tetrabutilamonio (1,81 g, 5,61 mmol) en CH_3CN (75 ml). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta TA. El disolvente se evaporó. Se añadieron agua y EtOAc. Las capas se decantaron. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 120 g, heptano/EtOAc: 93-7). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 14,8 g (82% de rendimiento) de intermedio O2.



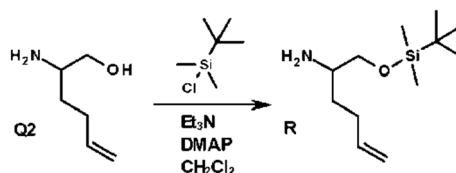
Síntesis de intermedio P2

- 5 A 0°C, se añadió gota a gota HCl 1 N (120 ml, 119,47 mmol) a una mezcla de O2 (19,2 g, 59,74 mmol) en Et₂O (250 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min, después se agitó vigorosamente a TA durante 12 h. Las capas resultantes se decantaron. La capa acuosa se basificó hasta pH 8 con K₂CO₃ (en polvo), después se extrajo con Et₂O (3 veces). La capa acuosa se saturó con K₂CO₃, después se extrajo de nuevo con CH₂Cl₂ (2 veces). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente para dar 7,9 g (84% de rendimiento) de intermedio P2.



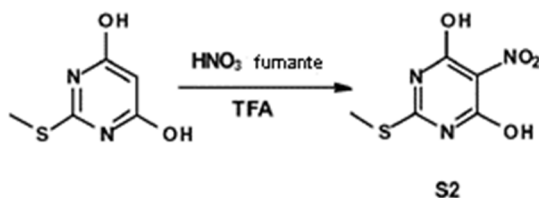
Síntesis de intermedio Q2

- 15 Bajo un flujo de N₂, se suspendió LiAlH₄ (4,4 g, 114,50 mmol) en THF (150 ml) a 10°C. Se añadió gota a gota P2 (9 g, 57,25 mmol) en THF (150 ml). La reacción se dejó calentar hasta TA y se agitó a TA durante 30 min. La reacción se enfrió hasta -10°C y se interrumpió mediante la adición de agua (5 ml), NaOH 3 N (5 ml) y de nuevo agua (14 ml). La suspensión se filtró a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con THF y el filtrado se concentró al vacío.
- 20 El residuo se recogió en EtOAc, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 5,3 g (80% de rendimiento) de intermedio Q2.



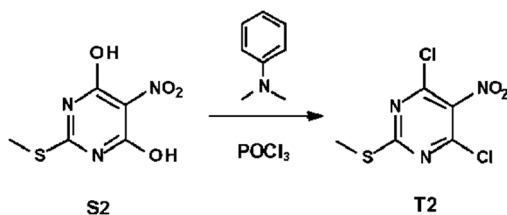
Síntesis de intermedio R2

- 25 A 0°C, se añadió cloruro de terc-butildimetilsililo (1,31 g, 8,68 mmol) a una mezcla de Q2 (1,0 g, 8,68 mmol), Et₃N (1,33 ml, 9,55 mmol), 4-dimetilaminopiridina (106 mg, 0,87 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. Se añadió agua y las capas se decantaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 1,70 g (85% de rendimiento) de intermedio R2.

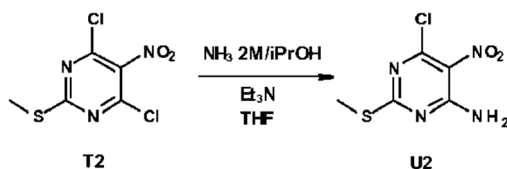


Síntesis de intermedio S2

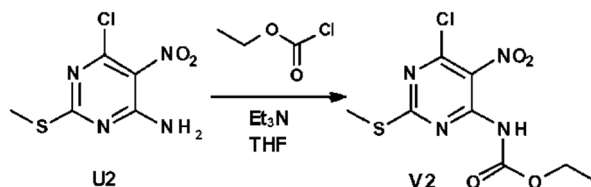
- 35 Una solución de 4,6-dihidroxi-2-metilpirimidina (50 g, 316,09 mmol) en ácido trifluoroacético (210 ml) se agitó a TA durante 30 min. La mezcla se enfrió hasta 5°C, después se añadió gota a gota HNO₃ fumante (19,5 ml, 426,73 mmol) a 5°C. La temperatura se mantuvo a 10-15°C durante la adición. El baño de hielo se retiró y cuando la temperatura alcanzó 20°C, sucedió un violento evento exotérmico (de 20°C a 45°C en 5 segundos). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se vertió en una mezcla de agua y hielo. El precipitado se retiró por filtración y se lavó con agua. El precipitado se secó al vacío a 50°C para dar 42 g (65% de rendimiento) de intermedio S2. Este intermedio se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.
- 40

**Síntesis de intermedio T2**

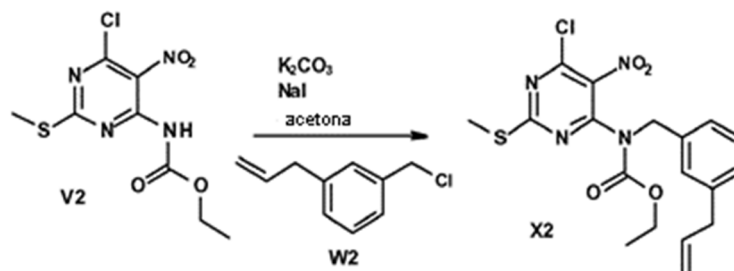
- 5 Se añadió gota a gota N,N-dimetilanilina (76,7 ml, 0,61 mol) a POCl₃ (93,7 ml, 1,01 mol) a 0°C. Se añadió en porciones S2 (41 g, 201,79 mmol) a 0°C, después la mezcla se calentó hasta 100°C durante 2 h. La solución se concentró al vacío y el POCl₃ residual se retiró por evaporación azeotrópica con tolueno (3 veces). El aceite resultante se recogió en una solución de CH₂Cl₂-heptano (70-30) y se filtró a través de un filtro de vidrio de SiO₂. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por LC preparativa sobre (SiOH irregular 20-45 µm 1000 g DAVISIL), fase móvil (80% de heptano, 20% de CH₂Cl₂). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 37,8 g (78% de rendimiento) de intermedio T2.

**Síntesis de intermedio U2**

- 15 Una solución de NH₃ 2 M en iPrOH (115 ml, 229,31 mmol) se añadió gota a gota a una solución de T2 (36,7 g, 152,87 mmol) y Et₃N (23,4 ml, 168,16 mmol) en THF (360 ml) (la temperatura se mantuvo a TA con un baño de hielo-agua durante la adición). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 5 h. La mezcla se evaporó a sequedad. Se añadieron agua y EtOAc al residuo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 34,5 g (100% de rendimiento) de intermedio U2.

**Síntesis de intermedio V2**

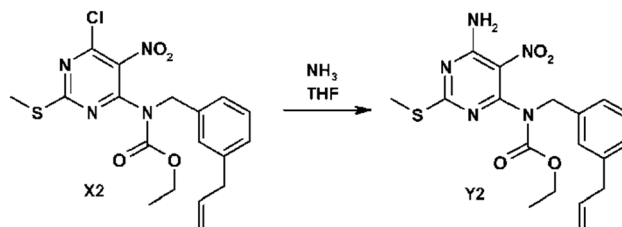
- 25 Se añadió cloroformato de etilo (13,5 ml, 138,90 mmol) a una solución de U2 (39,8 g, 126,27 mmol) y Et₃N (26,5 ml, 189,40 mmol) en THF (1300 ml). La mezcla se agitó a TA durante 6 h y el disolvente se evaporó parcialmente a presión reducida. El residuo se recogió en CH₂Cl₂ y agua. Las capas se separaron; la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida. El residuo se purificó por LC preparativa sobre (SiOH irregular 20-45 µm 1000 g DAVISIL), fase móvil (gradiente de 85% de heptano, 15% de AcOEt a 80% de heptano, 20% de AcOEt). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 35 g (95% de rendimiento) de intermedio V2.

**Síntesis de intermedio X2**

- 40 Una mezcla de V2 (5,0 g, 17,08 mmol), W2 (2,85 g, 17,08 mmol), K₂CO₃ (3,54 g, 25,6 mmol) y NaI (2,56 g, 17,08

mmol) en acetona (200 ml) se agitó a TA durante 48 h. La mezcla se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μ m, 220 g, CH₂Cl₂/heptano 50-50). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 7,4 g (100% de rendimiento) de intermedio X2.

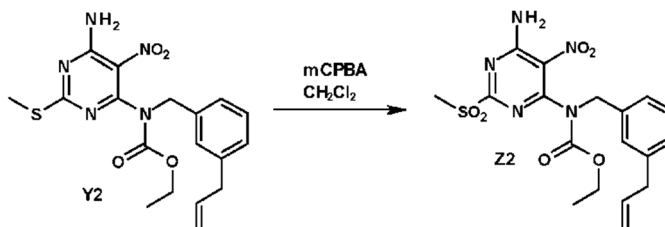
5



Síntesis de intermedio Y2

- 10 Una solución de X2 (7,20 g, 17,03 mmol) y NH₃ al 30% en agua (100 ml) en THF (100 ml) se agitó a TA durante 2 h. El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se suspendió en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente al vacío para dar 7,1 g (100% de rendimiento) de intermedio Y2 (un aceite amarillo). Este intermedio se usó directamente en la siguiente etapa.

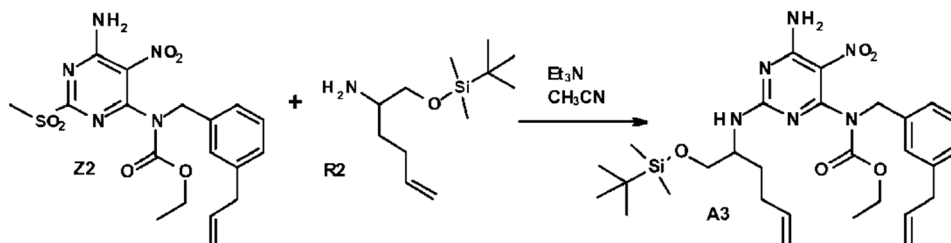
15



Síntesis de intermedio Z2

- 20 Se añadió gota a gota ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,44 g, 9,91 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml) a una solución de Y2 (2,0 g, 4,96 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió una solución acuosa de Na₂S₂O₃ (5 equiv.) a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO₃, se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 2,70 g (>100% de rendimiento) de intermedio Z2. Este intermedio se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

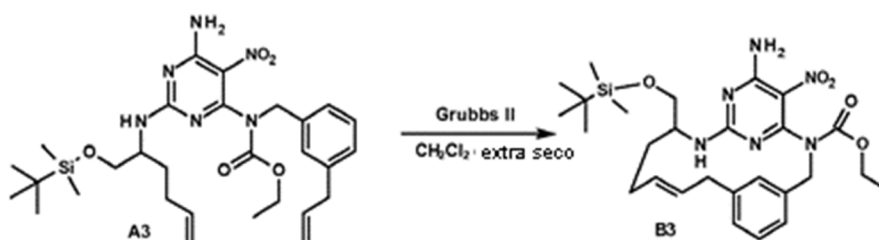
25



Síntesis de intermedio A3

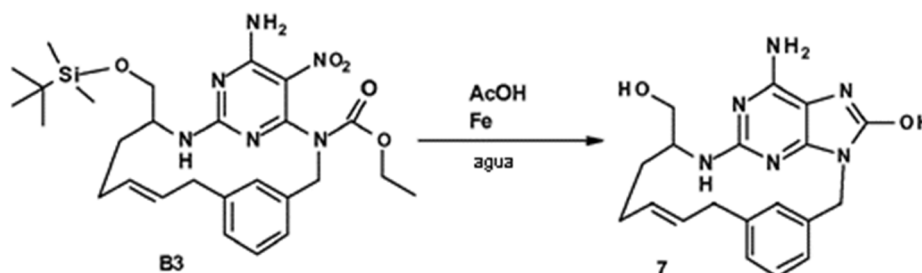
- 30 Una mezcla de Z2 (2,16 g, 4,96 mmol), R2 (1,70 g, 7,44 mmol) y Et₃N (1,04 ml, 7,44 mmol) en CH₃CN (70 ml) se agitó a TA durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μ m, 90 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/99,5-0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1,10 g (38% de rendimiento) de intermedio A3.

35



Síntesis de intermedio B3

Se añadió A3 (1,05 g, 1,80 mmol) a CH_2Cl_2 extra seco (230 ml) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de la solución durante 30 min. Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (153 mg, 0,18 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a TA bajo flujo de N_2 durante 24 h. La mezcla se concentró. El residuo se purificó por LC preparativa sobre (SiOH irregular 15-40 μm 300 g MERCK), fase móvil (80% de heptano, 20% de AcOEt). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 0,70 g (70% de rendimiento) de intermedio B3.

**Síntesis de compuesto final 7**

Se añadió Fe (385 mg, 6,90 mmol) a una mezcla de B3 (640 mg, 1,15 mmol) en AcOH (6,8 ml) y agua (1,36 ml). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator) con una salida de potencia que varía de 0 a 400 W durante 40 min.

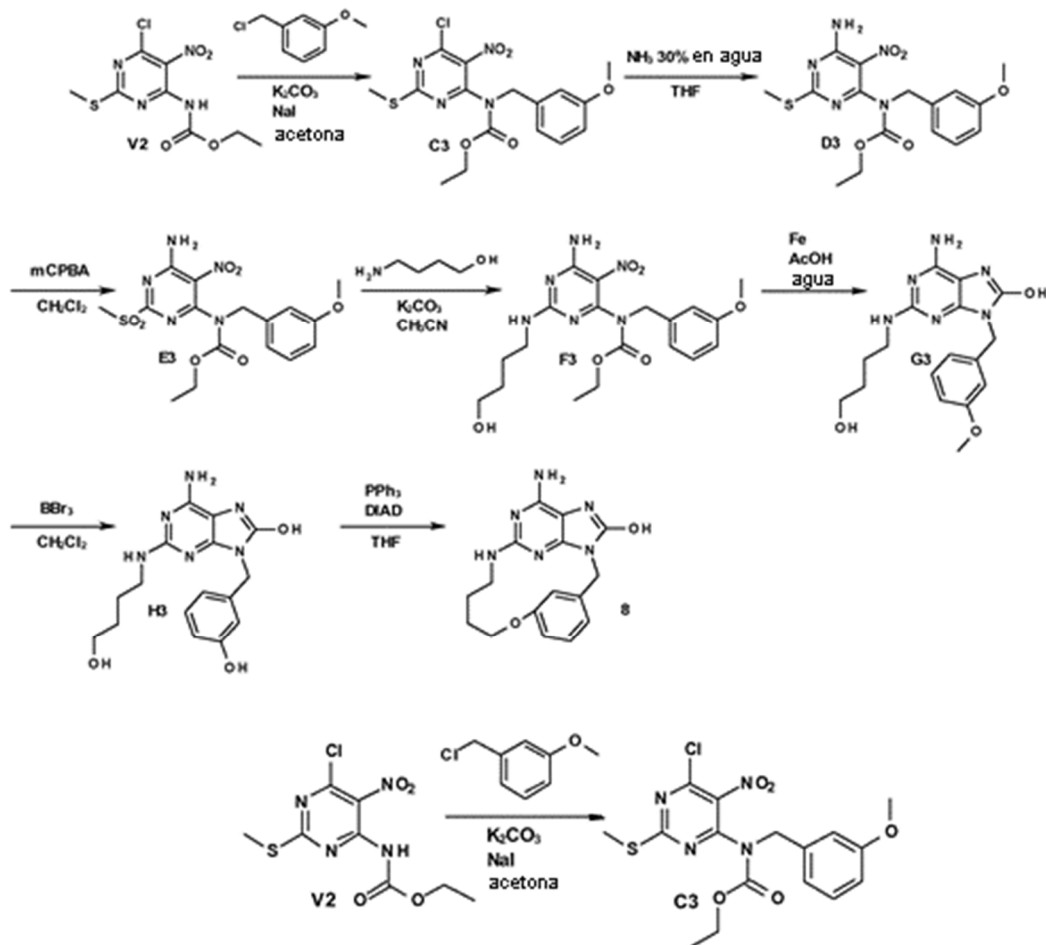
La mezcla se filtró sobre una capa de celite® y se aclaró con AcOH. El filtrado se concentró al vacío y se coevaporó con tolueno (dos veces) a sequedad. El residuo se recogió en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 90-10-0,5. Se filtró un precipitado (el precipitado (1,0 g) contenía el compuesto esperado) y se evaporó el filtrado para purificarse por cromatografía.

El residuo (del filtrado) se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 80 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90-10-0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron para dar 52 mg de fracción 1.

El precipitado previamente obtenido se purificó por cromatografía (el compuesto y SiO_2 se mezclaron antes de la elución). El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 90-10-0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 80 mg de fracción 2.

La fracción 1 y fracción 2 se combinaron, y después se solidificaron en CH_3CN para producir 95 mg (23% de rendimiento) de compuesto 7 (isómero E con un 3,5% de isómero Z).

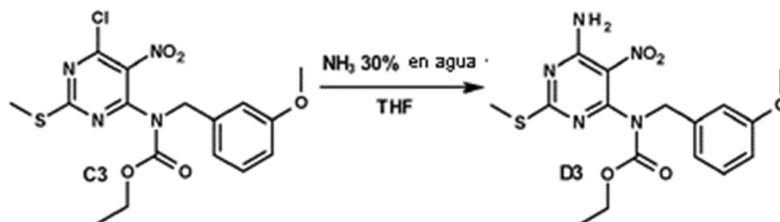
Esquema global en la preparación de productos finales: método 8



Síntesis de intermedio C3

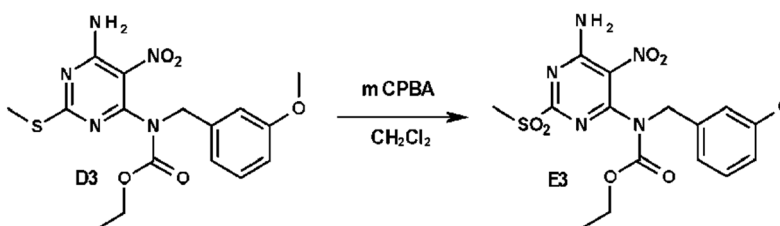
- 5 V2 (1,7 g, 5,8 mmol), cloruro de 3-metoxibencilo (0,93 ml, 6,4 mmol), K_2CO_3 (2 g, 14,5 mmol) y yoduro sódico (0,87 g, 5,8 mmol) en acetona (60 ml) se agitaron a TA durante 16 h. La solución se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Merck, fase móvil heptano/ CH_2Cl_2 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1,4 g (58% de rendimiento) de intermedio C3.

10



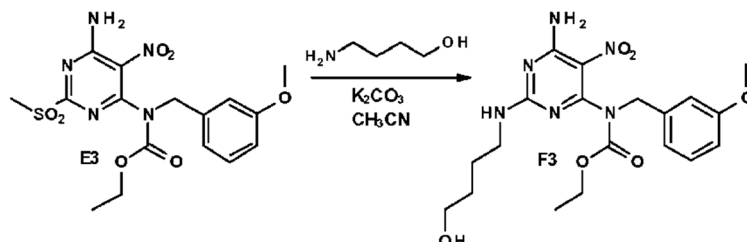
Síntesis de intermedio D3

- 15 Se agitó C3 (1,4 g, 3,4 mmol) en NH_3 al 30% en agua (30 ml) y THF (30 ml) a TA durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se secó por evaporación azeotrópica con EtOH (dos veces) para dar 1,3 g (97% de rendimiento). El producto en bruto se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

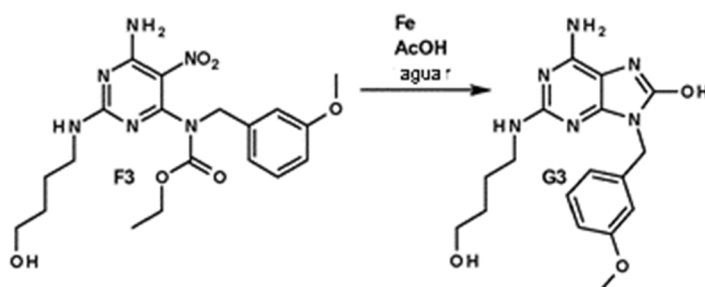


Síntesis de intermedio E3

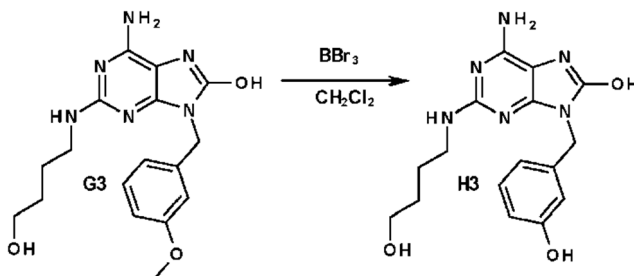
Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,04 g, 8,3 mmol) a una solución de D3 (1,3 g, 3,3 mmol) en CH_2Cl_2 (80 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (2,61 g, 16,52 mmol) a la mezcla. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se evaporó el disolvente para dar 1,4 g (100% de rendimiento) de intermedio E3.

**Síntesis de intermedio F3**

Una mezcla de E3 (1,4 g, 3,3 mmol), 4-amino-1-butanol (0,45 ml, 3 mmol) y K_2CO_3 (414 mg, 4,9 mmol) en CH_3CN (65 ml) se agitó a 80°C durante 1 h 30 min. Las sales se filtraron y se añadió agua al filtrado. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Merck, fase móvil $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron para dar 1,2 g (84% de rendimiento) de intermedio F3.

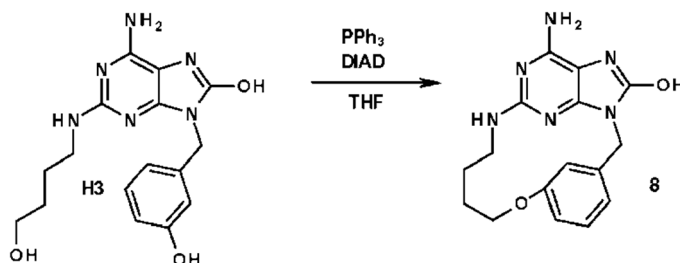
**Síntesis de intermedio G3**

Se añadió Fe (1,54 g, 27,6 mmol) a una mezcla de F3 (1,2 g, 2,76 mmol) en AcOH (24 ml) y agua (8,6 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 24 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. La mezcla se filtró sobre una capa de celite® y se aclaró con EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (dos veces), después salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (15-40 μm , 40 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90/10/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron. Esta fracción se solidificó en CH_3CN /éter diisopropílico para dar 0,70 g (71% de rendimiento) de intermedio G3.

**Síntesis de intermedio H3**

A -60°C , bajo un flujo de N_2 , se añadió gota a gota BBr_3 (5,6 ml, 5,6 mmol) a una mezcla de G3 (400 mg, 1,1 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 1 h, y después a TA durante 12 h, bajo un flujo de N_2 . Se añadió gota a gota 1 ml de CH_3OH a 0°C .

La mezcla después se vertió en una solución saturada de K_2CO_3 en agua. La mezcla se extrajo con una solución de $CH_2Cl_2/MeOH$. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (15-40 μm , 40 g) en $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (90/10/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se concentraron. El residuo se solidificó en CH_3CN /éter diisopropílico para dar 265 mg (69% de rendimiento) de intermedio H3.

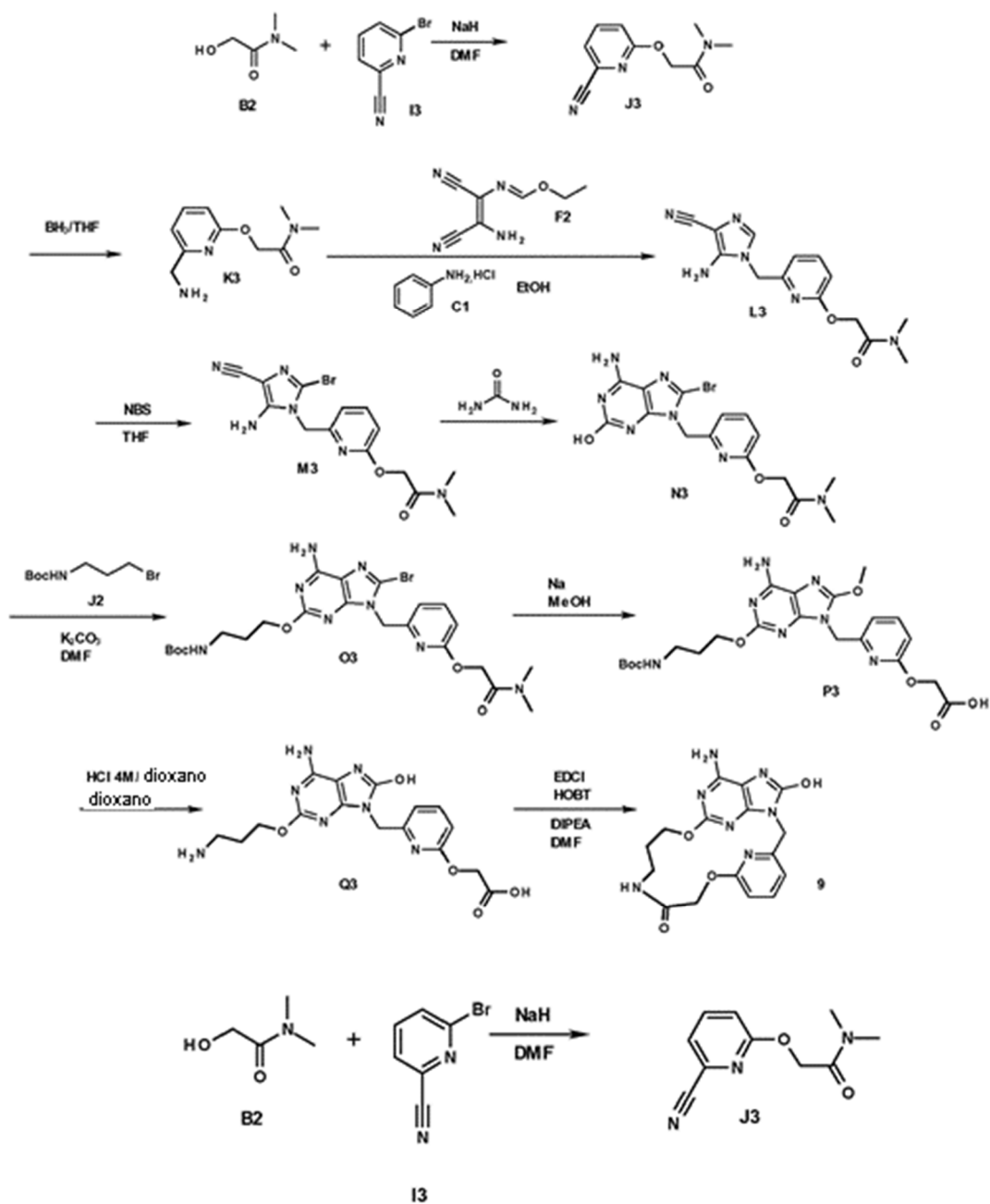


Síntesis de compuesto final 8

A TA bajo un flujo de N_2 , se añadió lentamente gota a gota una solución de azodicarboxilato de diisopropilo (0,27 ml, 1,36 mmol) en THF (5 ml) a una mezcla de H3 (235 mg, 0,68 mmol), PPh_3 (358 mg, 1,36 mmol) en THF (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con una solución acuosa de $NaHCO_3$ al 10% en agua, después la capa orgánica se separó, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y los disolventes se evaporaron a sequedad.

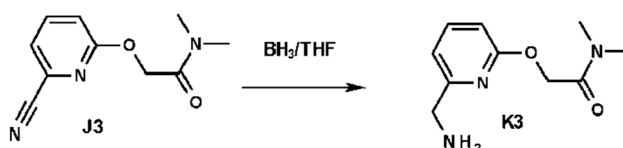
El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (15-40 μm , 40 g) en $CH_2Cl_2/MeOH/NH_4OH$ (95/5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron. El residuo se solidificó en CH_3CN /éter diisopropílico para dar 75 mg (34% de rendimiento) de compuesto 8.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 9



Síntesis de intermedio J3

- 5 A 0°C bajo un flujo de N₂, se añadió NaH (3,28 g, 82 mmol) a una solución de B2 (7,32 g, 71 mmol) en DMF (80 ml). La mezcla se agitó a TA durante 30 min y se añadió (exotérmica) I3 (10 g, 54,6 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 4 h. Se añadió una solución acuosa al 10% de NaHCO₃ (150 ml) y después salmuera (150 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El residuo se recogió en el mínimo de AcOEt, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar
- 10 intermedio J3 (9,04 g, 81% de rendimiento).

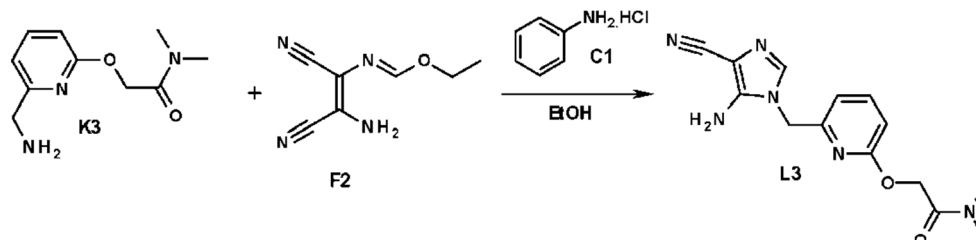


Síntesis de intermedio K3

- 15 A 0°C, bajo un flujo de N₂, se añadió gota a gota BH₃/THF (110 ml, 39 mmol) a una solución de J3 (9,0 g, 43,9 mmol)

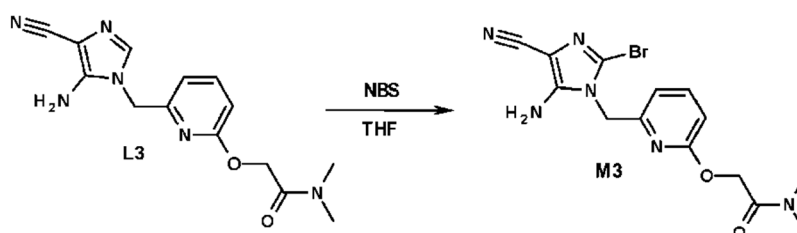
en THF (60 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h, después se inactivó con HCl 2 M y se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 - CH_3OH - NH_4OH 90-10-1. El precipitado se retiró por filtración (minerales) y se concentró el filtrado.

- 5 La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 330 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 96/4/0,5 a 90/10/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar intermedio K3 (6,2 g, 73% de rendimiento).



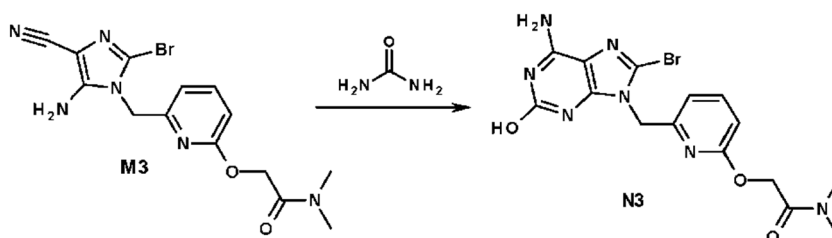
Síntesis de intermedio L3

Se añadió gota a gota K3 (6,2 g, 29,5 mmol) en EtOH (30 ml) a una solución de F2 (4,6 g, 28 mmol) y clorhidrato de anilina (56 mg, 0,43 mmol) en EtOH (25 ml) a 10°C. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 20 h. Se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOH 1 M (25 ml) a la solución a 10°C y la mezcla resultante se agitó a TA durante 1 h. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con un mínimo de EtOH frío y se secó al vacío. Las aguas madre se concentraron, se obtuvo un segundo precipitado en CH_2Cl_2 , se filtró y se secó al vacío. Los dos lotes se combinaron para dar intermedio L3 (2,44 g, 29% de rendimiento).



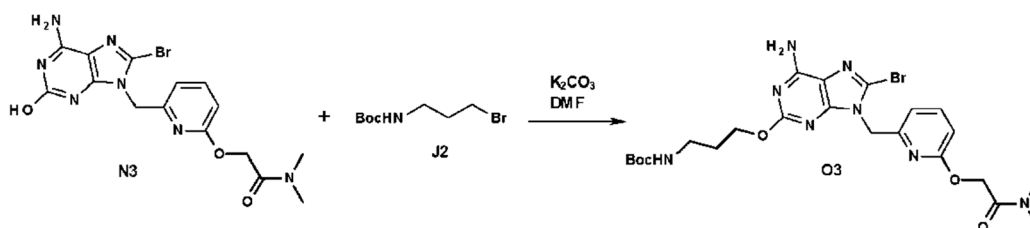
Síntesis de intermedio M3

Una solución de NBS (0,326 g, 1,83 mmol) en THF (15 ml) se añadió gota a gota durante 25 min a una solución de L3 (0,5 g, 1,67 mmol) en THF (15 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después a TA durante 45 min. La mezcla se recogió en CH_2Cl_2 , se lavó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó al vacío. Este compuesto en bruto se solidificó en CH_3CN . El precipitado se retiró por filtración y se secó para dar intermedio M3 (216 mg, 34% de rendimiento).



Síntesis de intermedio N3

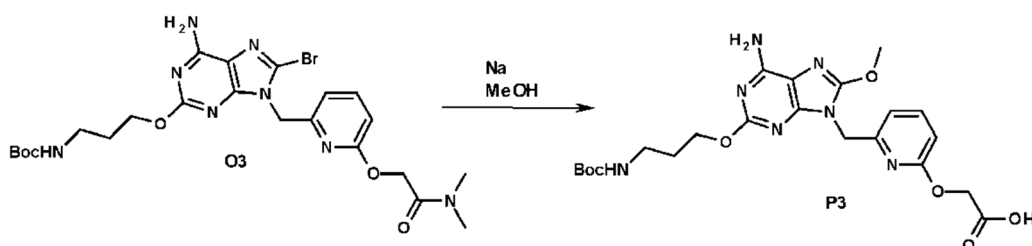
Una mezcla de M3 (1,04 g, 2,74 mmol) en urea (4,9 g, 82,28 mmol) se calentó a 160°C durante 4 h. Se añadió de nuevo urea (3 g, 2,64 mmol) y la mezcla se agitó a 160°C durante 12 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se añadió agua. El precipitado se trituro y se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó al vacío a 60°C para dar intermedio N3. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.



Síntesis de intermedio O3

- 5 Una mezcla de N3 (en bruto), J2 (1,557 g, 6,54 mmol), K₂CO₃ (904 mg, 6,54 mmol) en DMF (30 ml) se agitó a 50°C durante 12 h. El disolvente se evaporó. El residuo se recogió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa sobre (SiOH irregular 15-40 µm 300 g Merck), fase móvil: 0,3% de NH₄OH, 97% de CH₂Cl₂, 3% de MeOH para dar intermedio O3 (280 mg, 11% de rendimiento).

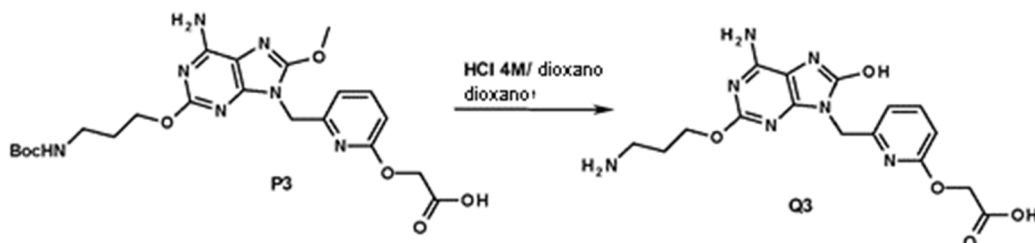
10



Síntesis de intermedio P3

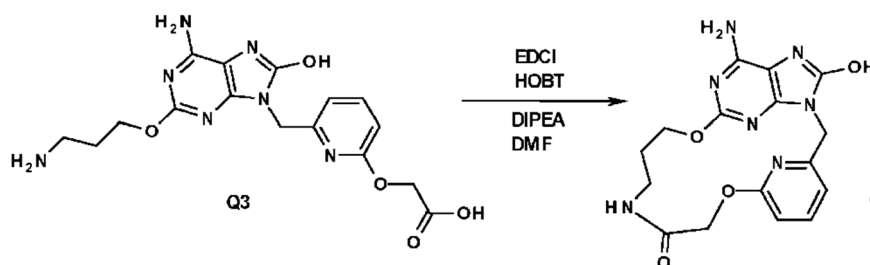
- 15 A TA, se añadió Na (167 mg, 7,25 mmol) a MeOH (11 ml). La mezcla se agitó hasta que el Na estuvo en solución (exotérmica). Se añadió O3 (280 mg, 0,48 mmol) y la mezcla se agitó a 50°C durante 16 h bajo un flujo de N₂. Se añadió agua y el pH se ajustó (con HCl 1 N) hasta 5-6. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. La fase acuosa se saturó con K₂CO₃ en polvo y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se evaporó el disolvente para dar intermedio P3 (140 mg, 58% de rendimiento).

20



Síntesis de intermedio Q3

- 25 A 0°C, se añadió gota a gota HCl (4 M en dioxano) (0,7 ml, 2,78 mmol) a una mezcla de P3 (140 mg, 2,78 mmol) en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. El disolvente se evaporó a sequedad para dar intermedio Q3. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.



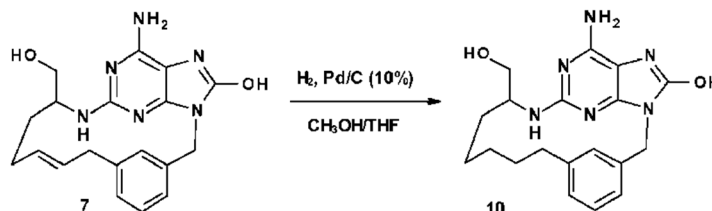
30

Síntesis de compuesto final 9

- 35 Se añadieron lentamente clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (318 mg, 1,66 mmol) y hidroxibenzotriazol (224 mg, 1,66 mmol) a una mezcla de Q3 (en bruto), diisopropiletilamina (0,476 ml, 2,76 mmol) en DMF (170 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió

en agua. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El compuesto en bruto se purificó por fase inversa sobre (X-Bridge-C18 5 µm 30*150 mm), fase móvil (gradiente de 90% de NH_4HCO_3 al 0,5%, 10% de CH_3CN hasta 0% de NH_4HCO_3 al 0,5%, 100% de CH_3CN) para dar compuesto final 9 (37 mg, 18% de rendimiento).

5 Esquema global en la preparación de productos finales: método 10

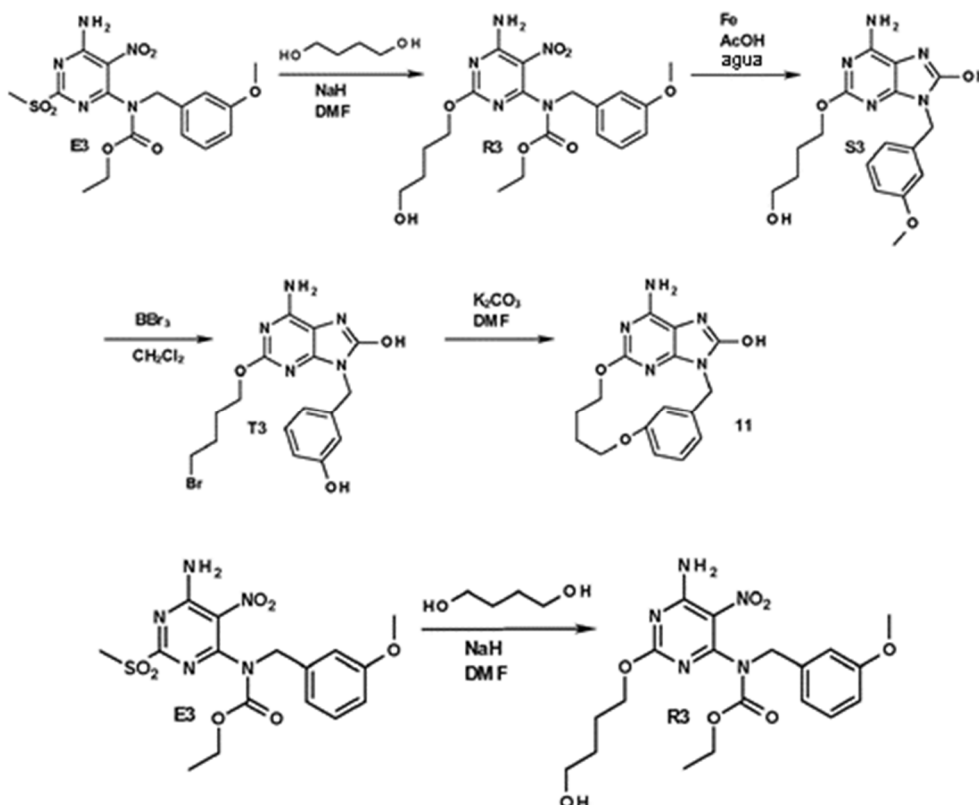


Síntesis de compuesto final 10

10 Una mezcla de compuesto 7 (100 mg, 0,27 mmol), Pd/C (10%) (14,5 mg, 0,014 mmol) en $\text{CH}_3\text{OH}/\text{THF}$ 50/50 (10 ml) se hidrogenó a presión atmosférica de H_2 durante 4 h. El catalizador se retiró por filtración a través de un filtro (chromafil Xtra 0,45 µm).

15 El filtrado se concentró. Esta fracción se solidificó en CH_3CN , el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar compuesto final 10 (81 mg, 81% de rendimiento).

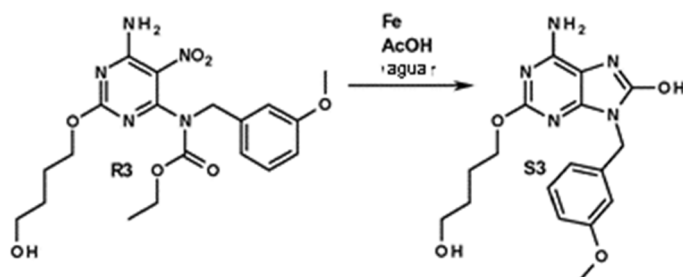
Esquema global en la preparación de productos finales: método 11



Síntesis de intermedio R3

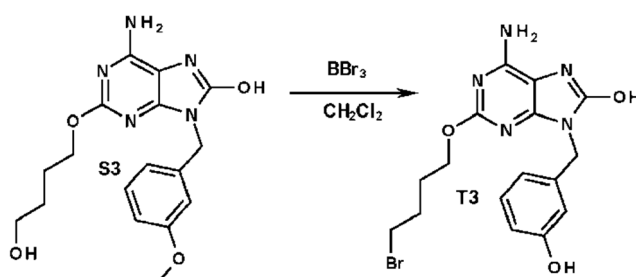
25 A 0°C bajo un flujo de N_2 , se añadió NaH (705 mg, 17,6 mmol) a una solución de 1,4-butanodiol (3,2 g, 35,26 mmol) en DMF (30 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a TA, después se añadió E3 (2,5 g, 5,87 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 80 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar intermedio R3 (1,78 g, 70% de rendimiento).

30



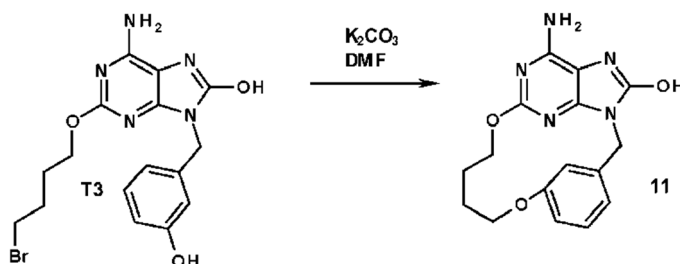
Síntesis de intermedio S3

- 5 Se añadió hierro en polvo (2,27 g, 40,65 mmol) a una mezcla de R3 (1,77 g, 4,07 mmol) en AcOH (35 ml) y agua (11 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 8 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se basificó con K₂CO₃ al 10% en agua. Se añadieron EtOAc y CH₃OH y la mezcla resultante se filtró a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con CH₂Cl₂/CH₃OH (80/20). El filtrado se decantó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. La fracción se recogió en CH₃CN, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar intermedio S3 (1,2 g, 82% de rendimiento).



Síntesis de intermedio T3

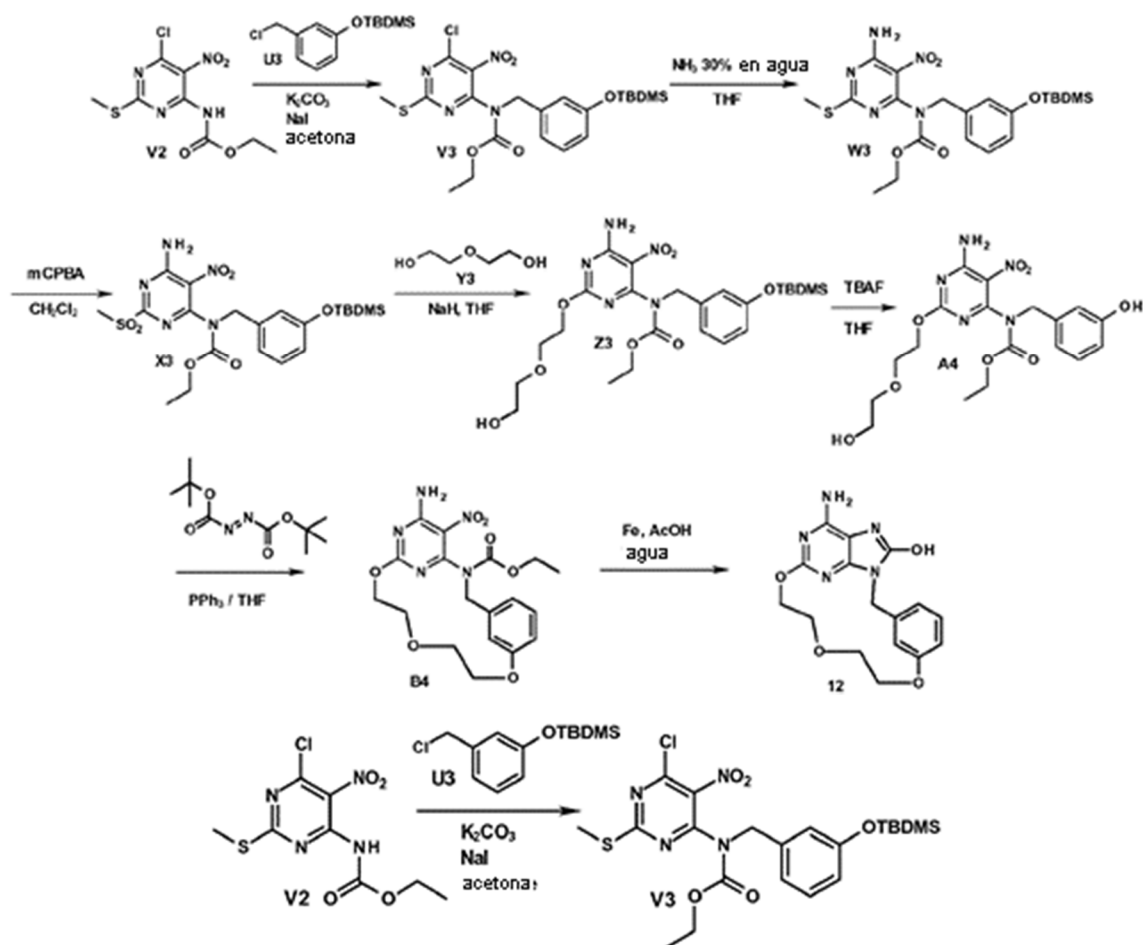
- 15 A -60°C bajo un flujo de N₂, se añadió gota a gota BBr₃ (13,6 ml, 13,6 mmol) a una mezcla de S3 (980 mg, 2,727 mmol) en CH₂Cl₂ (40 ml). La mezcla se agitó a -60°C durante 1 h bajo un flujo de N₂. La mezcla se agitó 5 h a 0°C. Se añadieron gota a gota 5 ml de CH₃OH a -60°C. La mezcla después se vertió en una solución saturada de K₂CO₃. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂/CH₃OH. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar intermedio T3 (0,55 g, 49% de rendimiento), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.



Síntesis de compuesto final 11

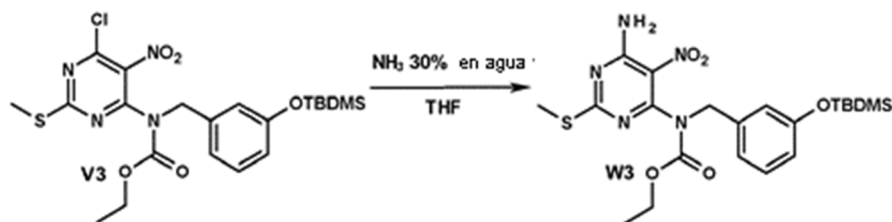
- 25 Una mezcla de T3 (537 mg, 1,32 mmol), K₂CO₃ (182 mg, 1,32 mmol) en DMF (71 ml) se agitó a 80°C durante 12 h. La mezcla en bruto se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en el mínimo de DMF y se añadieron 5 g de SiO₂ de 35-70 µm. La suspensión resultante se evaporó a sequedad y se puso sobre la parte superior de una columna de cromatografía de 50 g y se eluyó con un gradiente de CH₂Cl₂-CH₃OH-NH₄OH 95-5-0,5 a 90-10-0,5. Las fracciones que contenían los compuestos esperados se combinaron y se concentraron a presión reducida. El sólido se cristalizó en CH₃CN, el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar compuesto final 11 (33 mg, 8% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 12



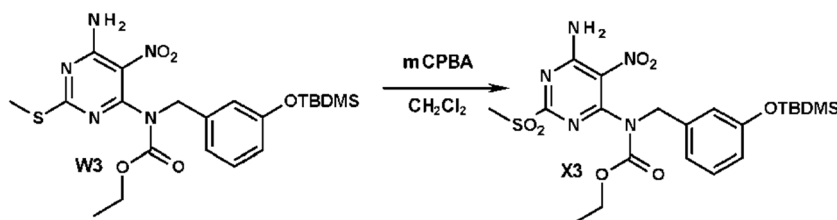
5 Síntesis de intermedio V3

Se agitaron V2 (1,4 g, 4,8 mmol), U3 (1,44 g, 4,8 mmol), K_2CO_3 (1,65 g, 12 mmol) y NaI (0,72 g, 4,8 mmol) en acetona (60 ml) a TA durante 16 h. La solución se retiró por filtración y el filtrado se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 80 g Merck, fase móvil heptano/ CH_2Cl_2 85/15) para dar intermedio V3 (2,3 g, 94% de rendimiento).



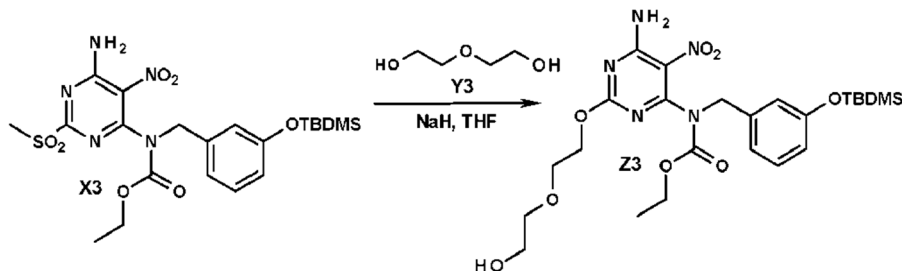
Síntesis de intermedio W3

Se agitó V3 (2,3 g, 4,5 mmol) en NH_3 (30% en agua) (40 ml) y THF (40 ml) a TA durante 16 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se secó por evaporación azeotrópica de EtOH (dos veces). El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 40 g Merck, fase móvil heptano/AcOEt 85/15) para dar intermedio W3 (1,25 g, 56% de rendimiento).



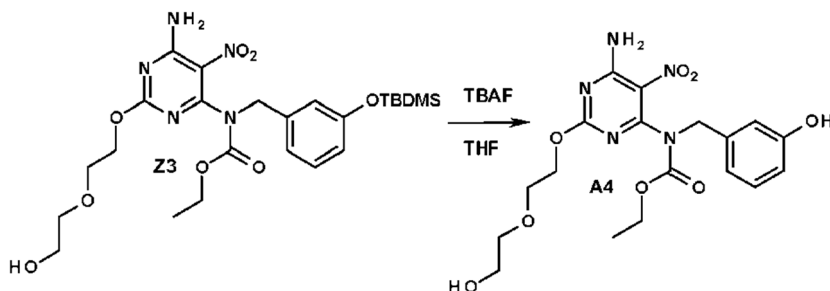
Síntesis de intermedio X3

Se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (2,04 g, 8,2 mmol) a una solución de W3 (1,3 g, 3,3 mmol) en CH_2Cl_2 (70 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 20 h. Se añadió una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 equiv.) a la mezcla. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

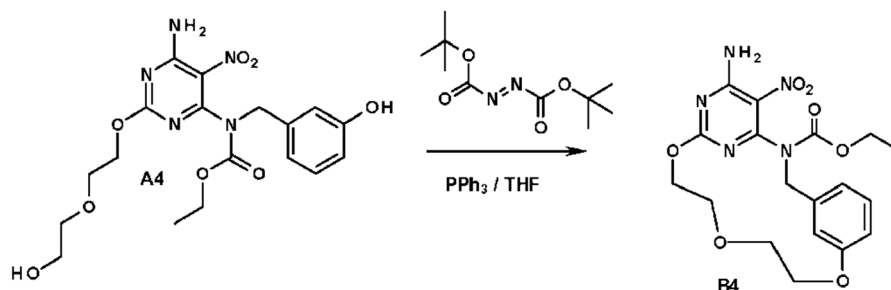
**Síntesis de intermedio Z3**

A 0°C bajo un flujo de N_2 , se añadió NaH (457 mg, 11,4 mmol) a una solución de Y3 (2,1 ml, 22,8 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a TA, después se añadió X3 (2 g, 3,8 mmol) en solución en 20 ml de THF a 0°C . La mezcla se agitó a 5°C durante 15 min. Se añadió hielo y la mezcla se extrajo con EtOAc.

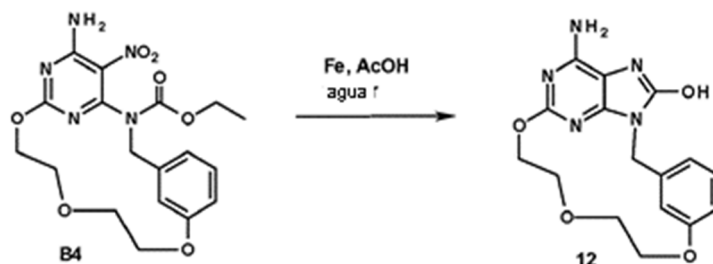
El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μm , 80 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (98/2/0,1) para dar intermedio Z3 (1 g, 48% de rendimiento).

**Síntesis de intermedio A4**

Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (0,653 ml, 0,65 mmol) a una solución de Z3 (0,3 g, 0,544 mmol) en THF (10 ml) a TA. La reacción se agitó a TA durante 3 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente para dar intermedio A4 (220 mg, 92% de rendimiento).

**Síntesis de intermedio B4**

A TA bajo un flujo de N_2 , se añadió lentamente gota a gota una solución de azodicarboxilato de di-terc-butilo (0,72 ml, 3,2 mmol) en THF (10 ml) a una mezcla de A4 (0,7 g, 1,6 mmol) y PPh_3 (0,84 g, 3,2 mmol) en THF (120 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con solución acuosa al 10% de NaHCO_3 , después la capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se evaporaron a sequedad para dar intermedio B4 (60 mg, 9% de rendimiento).

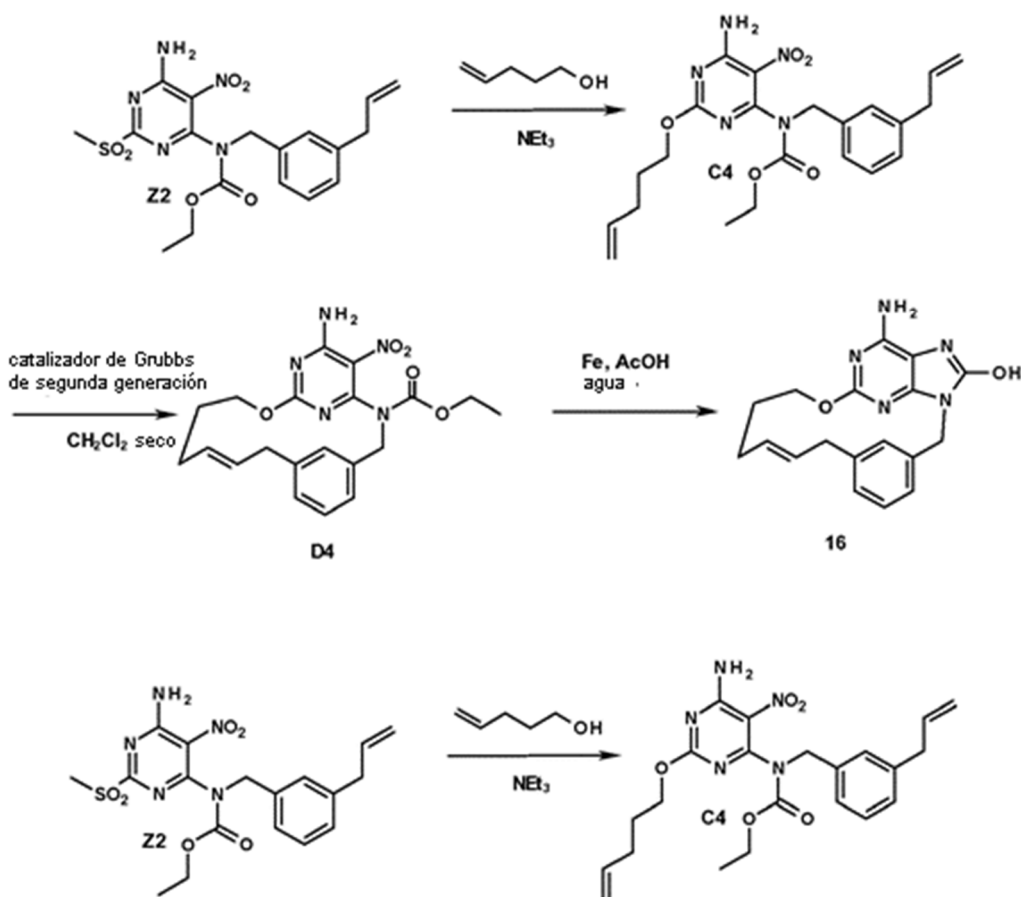


Síntesis de compuesto final 12

Se añadió hierro en polvo (80 mg, 1,43 mmol) a una mezcla de B4 (60 mg, 0,143 mmol) en AcOH (1,3 ml) y agua (0,5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH 90/10 y agua. La capa acuosa se saturó con K₂CO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH 90/10. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μ m, 40 g) en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5).

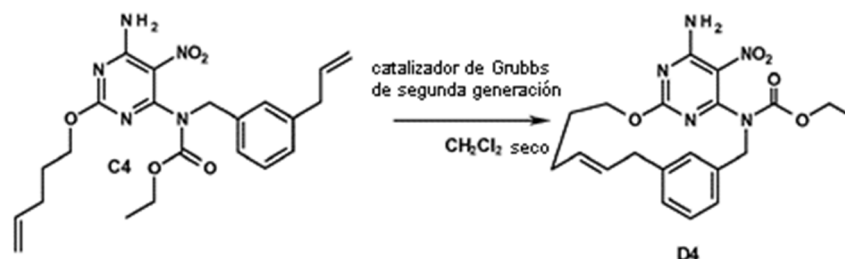
La cristalización en CH₃CN/éter diisopropílico dio compuesto final 12 (14 mg, 29% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 13



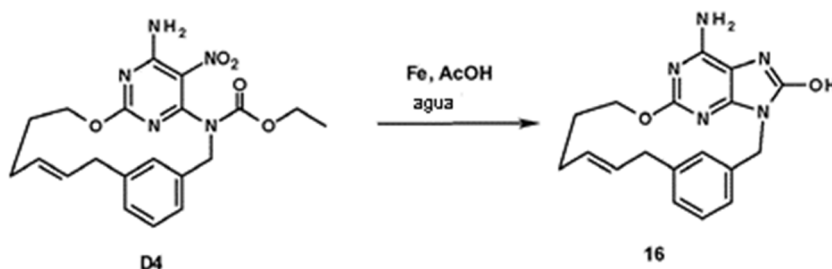
Síntesis de intermedio C4

Una solución de Z2 (2,12 g, 4,87 mmol) y NEt₃ (677 μ l, 4,87 mmol) en 4-penten-1-ol (75 ml) se agitó a TA durante 48 h. El disolvente se retiró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 90 g Merck, gradiente de fase móvil: heptano/CH₂Cl₂ 50/50 a 0/100) para dar intermedio C4 (1,6 g, 66% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



Síntesis de intermedio D4

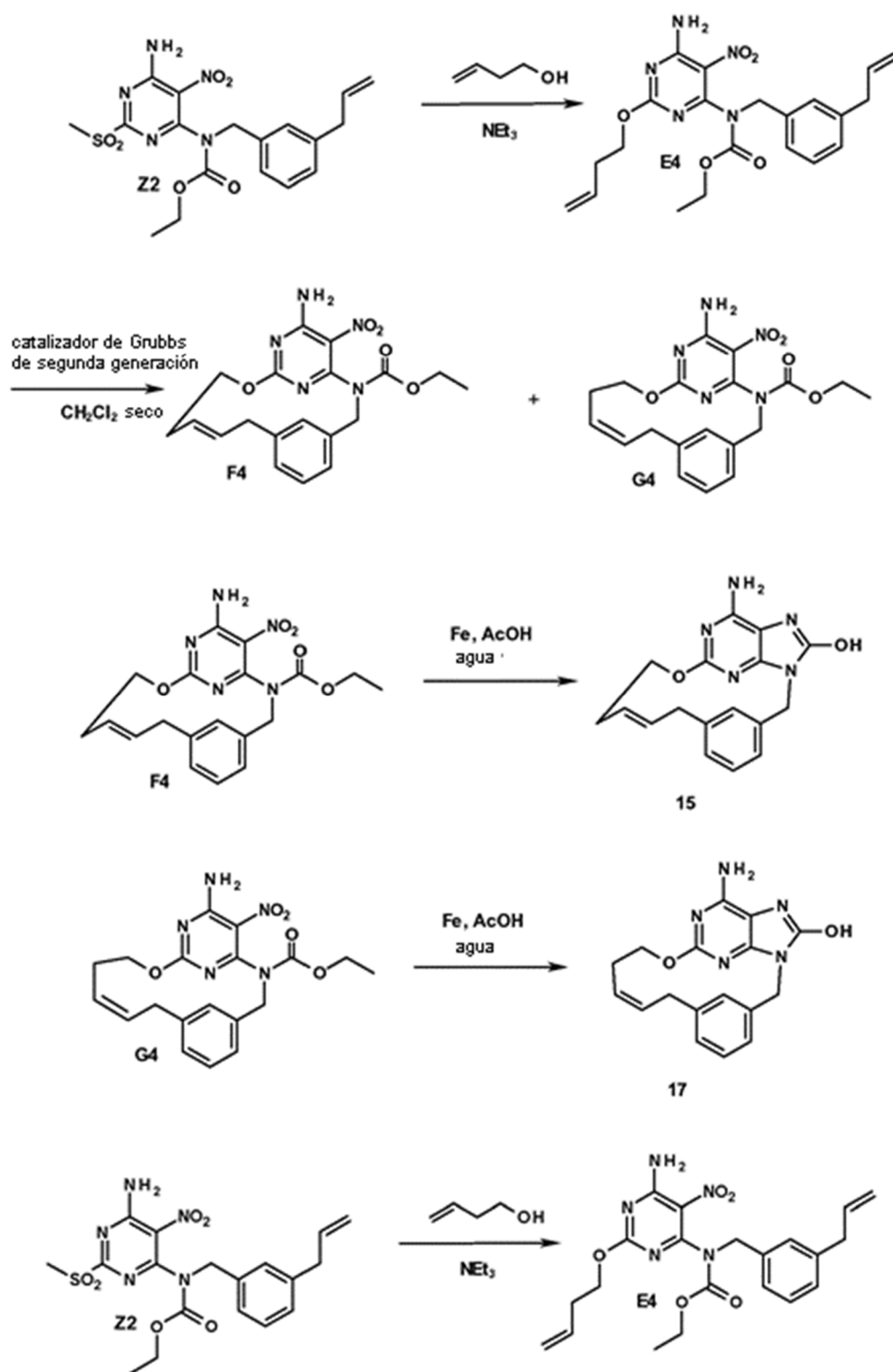
- 5 Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (41 mg, 48,47 mmol) a una solución desgasificada de C4 (208 mg, 0,47 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 2 h. Se añadió SiliaBond® DMT (eliminador de Ru de Silicycle®) (298 mg, 0,388 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 6 h y la solución se retiró por filtración sobre celite®. El filtrado se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 90 g Merck, gradiente de fase móvil: de heptano/AcOEt 100/0 a 70/30). Las fracciones
- 10 que contenían el producto esperado se recogieron y se evaporaron parcialmente y el precipitado se retiró por filtración para dar 736 mg de intermedio D4 (73% de rendimiento, que contenía un 6% de isómero Z). Se purificaron 297 mg de este lote por LC preparativa (Stability Silica 5 μm 150 x 30,0 mm, gradiente de fase móvil: de heptano/AcOEt 85/15 a 0/100) para dar 195 mg de intermedio D4 en forma de un sólido blanco (isómero E puro). La pureza del isómero E se comprobó por cromatografía analítica en fase inversa (columna Nucleodur Sphinx 150 x 4,6 mm, fase móvil: gradiente de 70% de MeOH, 30% de HCOOH al 0,1% a 100% de MeOH). Este lote de isómero E
- 15 puro se usó en la siguiente etapa.



Síntesis de compuesto final 16

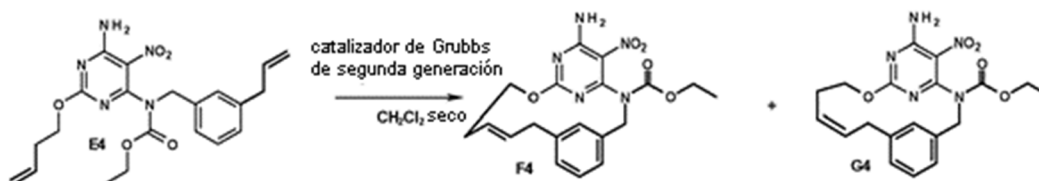
- 20 Se añadió hierro en polvo (158 mg, 2,83 mmol) a una solución de D4 (195 mg, 0,47 mmol) en AcOH (8 ml) y agua (741 μl). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que varía de 0 a 400 W durante 1 h. La mezcla se filtró sobre una capa de celite® y se aclaró con DMF (250 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituroó en CH_2Cl_2 /MeOH (80:20). El precipitado se retiró por filtración, se aclaró con CH_2Cl_2 /MeOH (80:20). El sólido amarillo resultante se solubilizó en DMF y se filtró sobre una capa de celite®. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se trituroó en CH_2Cl_2 /MeOH (90:10). El precipitado se retiró por filtración para dar compuesto final 16 en forma de un sólido blanco (17 mg, 10% de rendimiento).
- 25
- 30

Esquema global en la preparación de productos finales: método 14



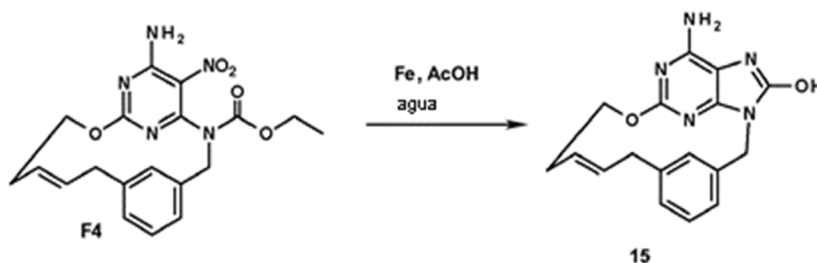
Síntesis de intermedio E4

- 5 Una solución de Z2 (3,8 g, 5,06 mmol) y NEt₃ (844 µl, 6,07 mmol) en 3-buten-1-ol (68 ml) se agitó a TA durante 20 h, después se agitó a 30°C durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío para dar 5 g de aceite amarillo. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 120 g Grace, gradiente de fase móvil: heptano/CH₂Cl₂ de 50/50 a 10/90). Las fracciones que contenían el producto esperado se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 2,2 g de intermedio E4 en forma de un aceite amarillo.



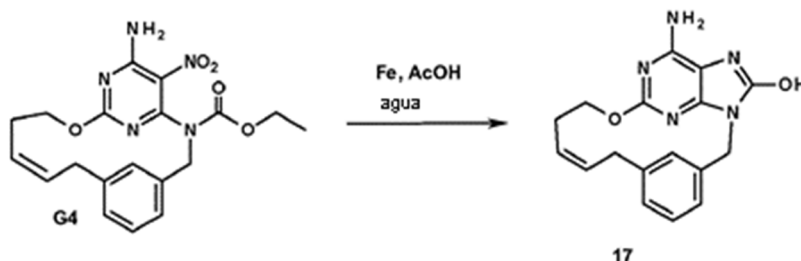
Síntesis de intermedios F4 y G4:

- 5 Se añadió E4 (1,34 g, 3,14 mmol) a CH_2Cl_2 seco (1 l) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de la solución durante 30 min. Se añadió en una porción catalizador de Grubbs de segunda generación (134 mg, 0,157 mmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 16 h. Se añadió SiliaBond® DMT (0,965 g, 1,25 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h y la solución se filtró sobre celite®. El filtrado se evaporó al vacío para dar 1,89 g de sólido pardo. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g Merck, gradiente de fase móvil: heptano/AcOEt de 100/0 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto esperado se evaporaron parcialmente (AcOEt), el producto se precipitó y se retiró por filtración para dar 162 mg de intermedio F4 (13% de rendimiento, isómero E) en forma de un sólido amarillo. Las otras fracciones que contenían los productos esperados se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 244 mg de sólido blanco (mezcla de F4 (isómero E) y G4 (isómero Z)).
- 10
- 15 Se realizó la misma reacción en paralelo partiendo de 895 mg de E4. A partir de esta reacción, se aisló un lote de 110 mg de F4 (13% de rendimiento, isómero E). Se obtuvo un segundo lote de 184 mg (mezcla de F4 (isómero E) y G4 (isómero Z)).
- 20 Los dos lotes que contenían una mezcla de E e isómero Z se combinaron (428 mg) y se purificaron por LC preparativa (Stability Silica 5 μm 150 x 30,0 mm, gradiente de fase móvil: de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 100/0 a 98/2) para dar 175 mg de F4 (14% de rendimiento, isómero E) en forma de un sólido amarillo y 130 mg de G4 (10% de rendimiento, isómero Z) en forma de un sólido blanco.
- 25 En total, se obtuvieron 447 mg de intermedio F4 (isómero E) y 130 mg de intermedio G4 (isómero Z).



Síntesis de compuesto final 15:

- 30 Se añadió hierro (93 mg, 1,67 mmol) a una solución de F4 (111 mg, 0,278 mmol) en ácido acético (5 ml) y agua destilada (330 μl). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que varía de 0 a 400 W durante 1 h. La mezcla se concentró al vacío y se trituro en $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (50:50). El precipitado se retiró por filtración para dar un sólido gris, que se solubilizó en DMF y se filtró sobre una capa de celite®. El filtrado se concentró a presión reducida para dar un sólido blanco-pardo. Este sólido se trituro en $\text{AcOH}/\text{H}_2\text{O}$ (50:50); el precipitado se retiró por filtración para dar 40 mg de compuesto final 15 (45% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.
- 35

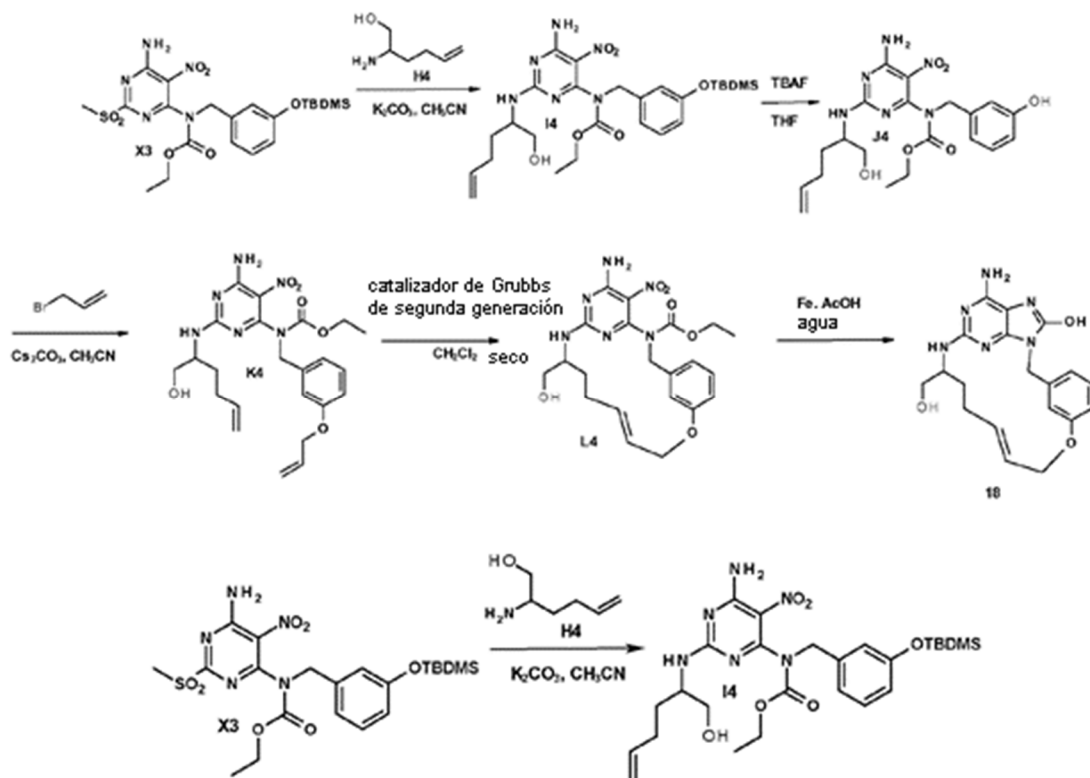


Síntesis de compuesto final 17:

Se añadió hierro (109 mg, 1,95 mmol) a una solución de G4 (130 mg, 0,325 mmol) en ácido acético (6 ml) y agua destilada (390 μl). La mezcla se calentó a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60)

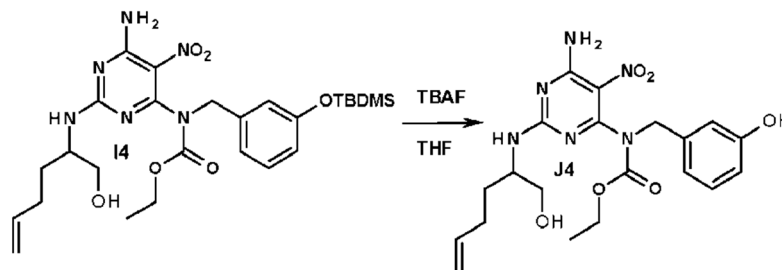
5 con una salida de potencia que varía de 0 a 400 W durante 1 h 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se trituró en una solución de AcOH/H₂O (50:50). El precipitado se retiró por filtración para dar un sólido gris, que se trituró en AcOH/H₂O (50:50); el precipitado se retiró por filtración y se solubilizó en DMF. La mezcla se filtró sobre una capa de celite® y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido blanco. Este sólido se trituró en una solución fría de AcOH/H₂O (50:50); el precipitado se retiró por filtración para dar 18 mg de compuesto final 17 (17% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 15



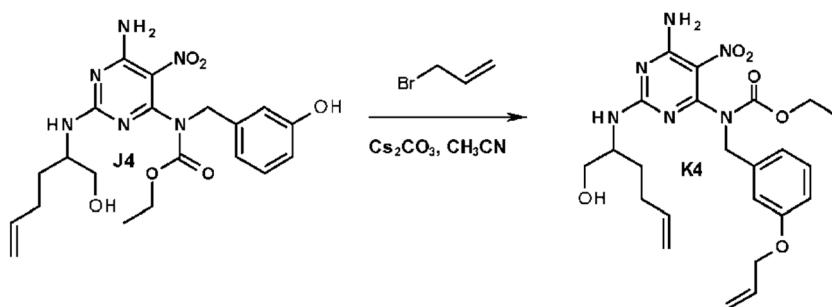
Síntesis de intermedio I4:

15 Una mezcla de X3 (4 g, 7,61 mmol), H4 (1,1 g, 9,13 mmol) y K₂CO₃ (1,3 g, 9,13 mmol) en CH₃CN (120 ml) se agitó a 80°C durante 1,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm; 120 g) en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1 para dar 2,7 g (63% de rendimiento) de intermedio I4.



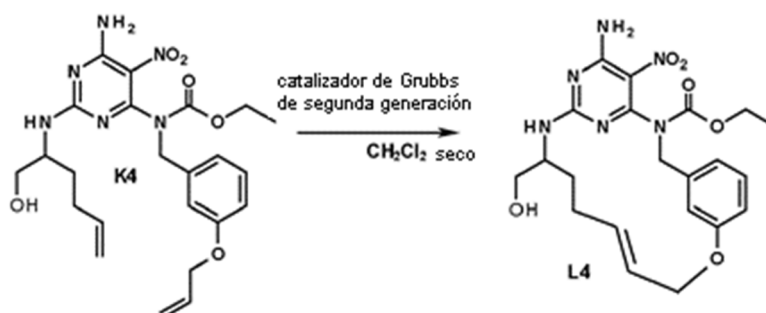
Síntesis de intermedio J4:

25 Se añadió gota a gota de fluoruro de tetrabutilamonio (5,6 ml, 5,56 mmol) a una solución de I4 (2,6 g, 4,64 mmol) en THF (125 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc y se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace, fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 96/4/0,1) para dar 1,82 g de intermedio J4. El compuesto en bruto se usó en la siguiente etapa.

**Síntesis de intermedio K4:**

- 5 Una mezcla de J4 (1,82 g, 4,08 mmol), Cs_2CO_3 (1,47 g, 4,49 mmol), bromuro de alilo (0,39 ml, 4,49 mmol) en CH_3CN (60 ml) se agitó a TA durante 5 h y después a 50°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con una solución acuosa de NaHCO_3 al 10% en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se evaporaron a sequedad para dar 1,94 g de intermedio K4. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

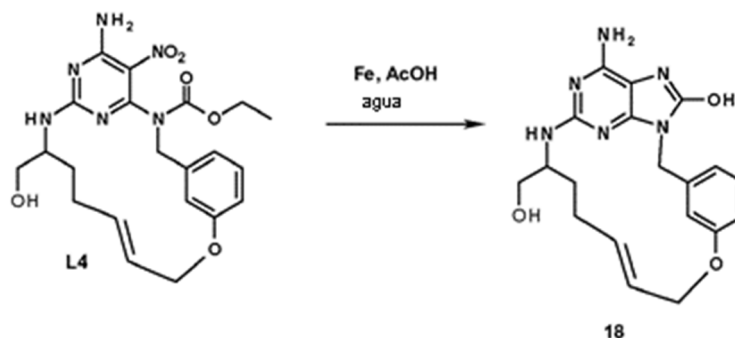
10

**Síntesis de intermedio L4:**

- 15 Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (100 mg, 0,117 mmol) a una solución desgasificada de K4 (570 mg, 1,17 mmol) en CH_2Cl_2 (225 ml) a TA. La solución se agitó a TA durante 36 h.

20

Se añadió SiliaBond® DMT (1,8 g) a la mezcla de reacción, que se agitó a TA 18 horas. La mezcla se filtró a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con CH_2Cl_2 . El filtrado se evaporó a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 40 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 97,5/2,5/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. El sólido seco se purificó de nuevo por SFC aquiral sobre (AMINO 6 μm 150 x 21,2 mm), fase móvil (80% de CO_2 , 20% de MeOH) para dar 182 mg (34% de rendimiento) de intermedio L4 (isómero E).



25

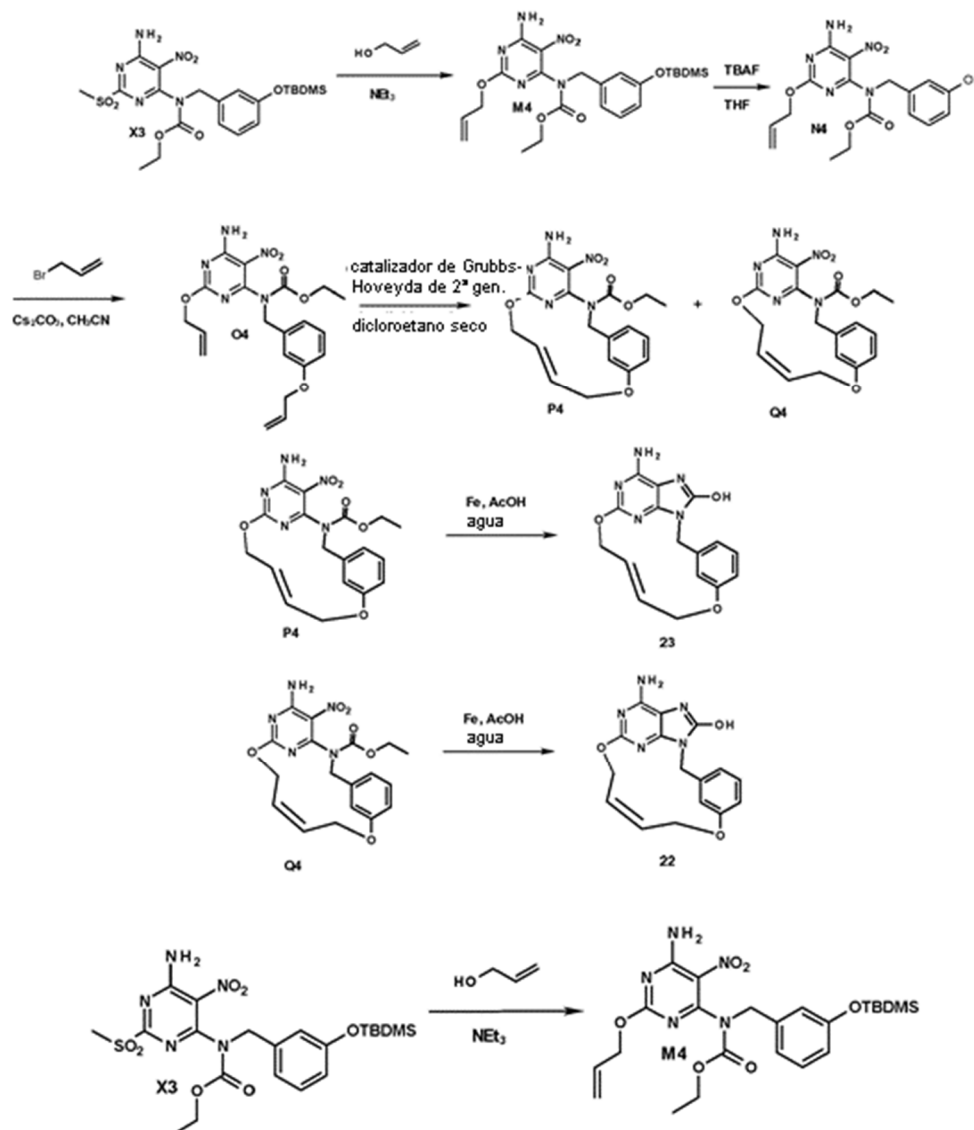
Síntesis de compuesto final 18:

- 30 Se añadió hierro (200 mg, 3,58 mmol) a una mezcla de L4 (182 mg, 0,40 mmol) en ácido acético (4,3 ml) y agua destilada (0,85 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. Se añadieron 6,5 ml de ácido acético y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h, y después a 80°C durante 2 h.

35

El crudo se purificó por fase inversa sobre (X-Bridge-C18 5 μm 30*150 mm), fase móvil (gradiente de 90% de ácido fórmico al 0,1%, 10% de CH_3CN a 0% de ácido fórmico al 0,1%, 100% de CH_3CN) para dar 44 mg (29% de rendimiento) de compuesto final 18.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 16

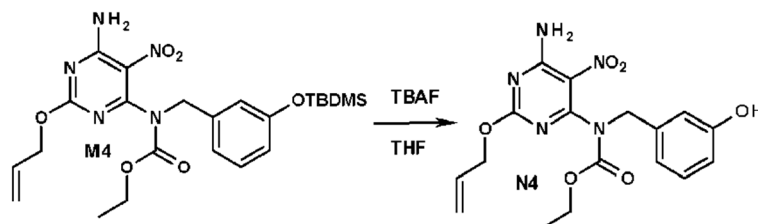


5

Síntesis de intermedio M4:

Una solución de X3 (1,4 g, 2,66 mmol) y NEt₃ (0,44 ml, 0,46 mmol) en alcohol alílico (14 ml) se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadieron CH₂Cl₂ y H₂O y la mezcla se decantó. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Merck, fase móvil heptano/AcOEt 85/15) para dar 500 mg (37% de rendimiento) de intermedio M4.

10

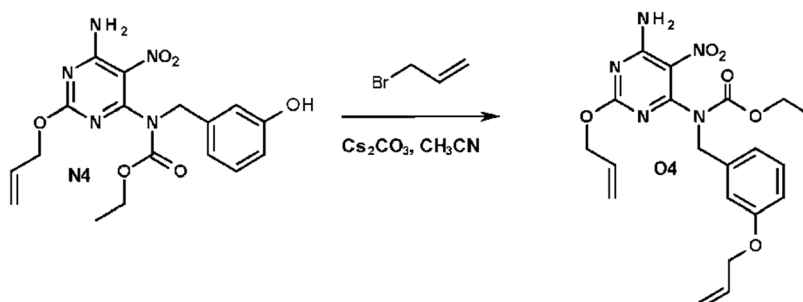


15

Síntesis de intermedio N4:

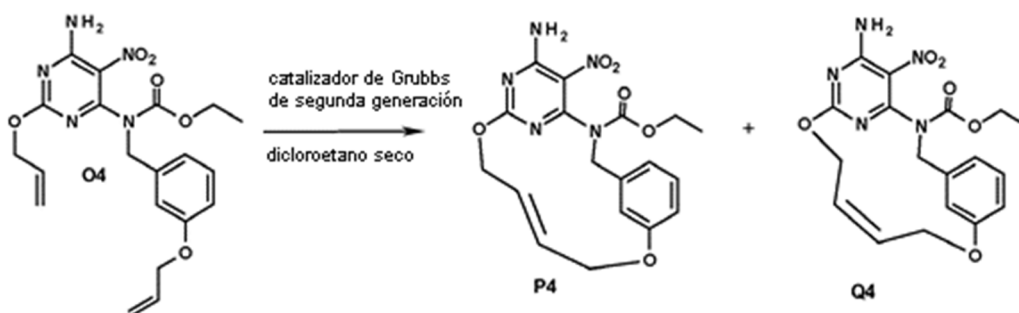
Se añadió gota a gota fluoruro de tetrabutilamonio (4,5 ml, 4,5 mmol) a una solución de M4 (1,9 g, 3,77 mmol) en THF (90 ml) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se vertió en agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre MgSO₄,

se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 40 g Merck, fase móvil heptano/AcOEt 70/30) para dar 900 mg (61% de rendimiento) de intermedio N4.



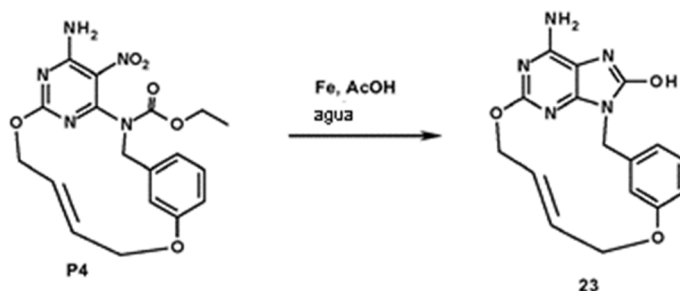
Síntesis de intermedio O4:

Una mezcla de N4 (2,5 g, 6,42 mmol), Cs_2CO_3 (3,14 g, 9,63 mmol), bromuro de alilo (0,83 ml, 9,63 mmol) en CH_3CN (100 ml) se agitó a 70°C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en hielo-agua y se añadió EtOAc. La mezcla se basificó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 . La capa orgánica después se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y los disolventes se evaporaron a sequedad. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μ m, 80 g) en heptano/AcOEt 80/20 para dar 1,47 g (53% de rendimiento) de intermedio O4.



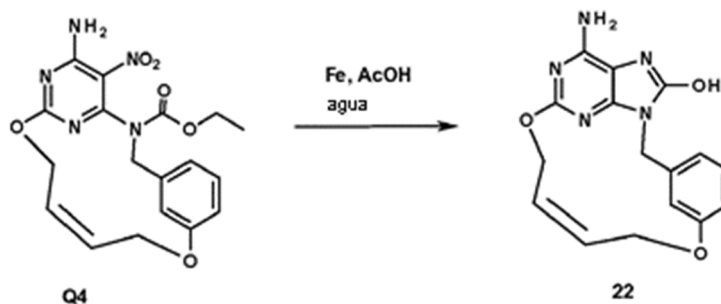
Síntesis de intermedios P4 y Q4:

Una solución de O4 (400 mg, 0,93 mmol) y solución 1 M de colorociclohexilborano en hexano (186 μ l, 0,19 mmol) en dicloroetano seco (220 ml) se agitó a 80°C y en atmósfera de N_2 durante 1 h. Se añadieron 0,033 equiv. de catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (20 mg, 0,031 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 120°C durante 1 h. El tubo después se abrió, se añadieron 0,033 equiv. de catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (20 mg, 0,031 mmol) y la mezcla se agitó en el tubo sellado a 120°C durante 1 h. El tubo después se abrió, se añadieron 0,033 equiv. de catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (20 mg, 0,031 mmol) y la mezcla se agitó en el tubo sellado a 120°C durante 2 h. Se añadió SiliaBond® DMT (1,43 g, 0,745 mmol) a la mezcla, que se agitó a TA durante 12 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite® y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó primero por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 40 g Merck, fase móvil heptano/AcOEt 80/20) y después por SFC aquiral sobre (Amino 6 μ m 150 x 21,2 mm), fase móvil (83% de CO_2 , 17% de MeOH) para dar 55 mg (15%) de intermedio P4 (isómero E) y 80 mg (21% de rendimiento) de intermedio Q4 (isómero Z).



Síntesis de compuesto final 23:

- 5 Se añadió hierro (264 mg, 4,73 mmol) a una mezcla de P4 (190 mg, 0,47 mmol) en ácido acético (10 ml) y agua destilada (2 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH de 90/10 y agua. La mezcla se saturó con K₂CO₃, se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH 90/10. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm, 40 g) en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5) para dar 40 mg (26% de rendimiento) de compuesto final 23.

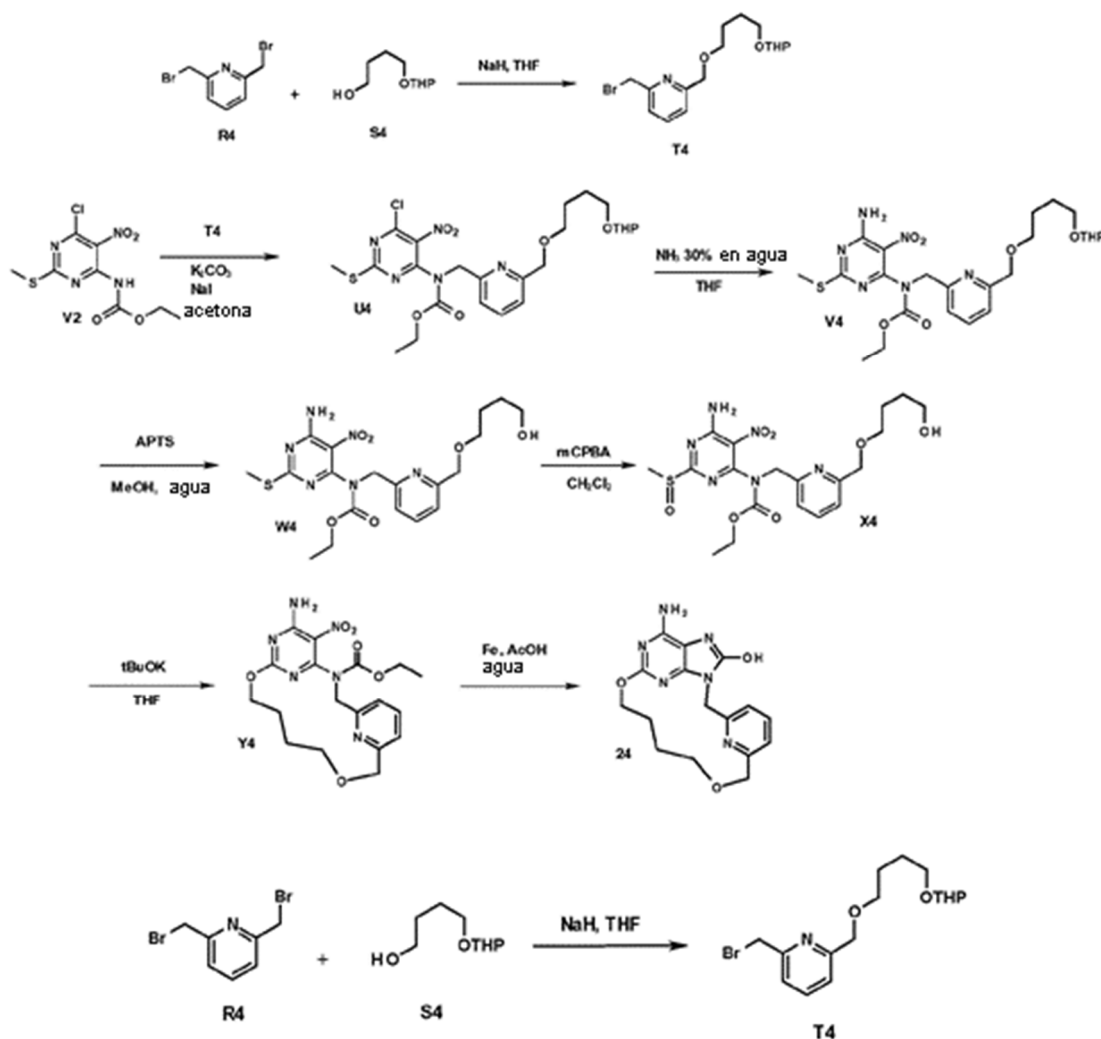


10 **Síntesis de compuesto final 22:**

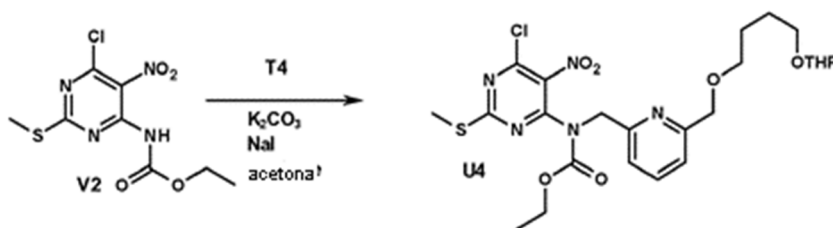
Se añadió hierro (334 mg, 5,98 mmol) a una mezcla de Q4 (240 mg, 0,6 mmol) en ácido acético (12 ml) y agua (2,5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C durante 5 h.

- 15 La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH 90/10 y agua. La mezcla se saturó con K₂CO₃, se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH 90/10. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 µm, 40 g) en CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (90/10/0,5) para dar 70 mg (36% de rendimiento) de compuesto final 22.

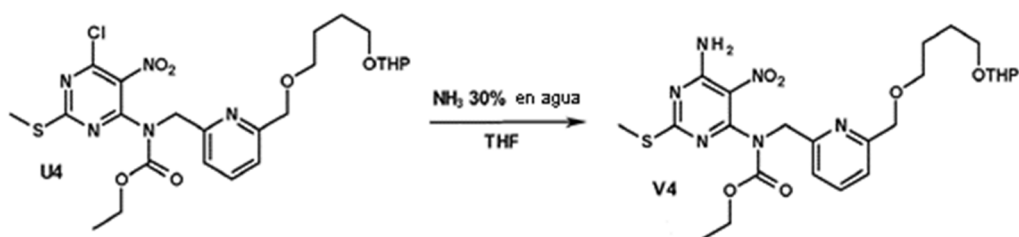
20 **Esquema global en la preparación de productos finales: método 17**

**Síntesis de intermedio T4:**

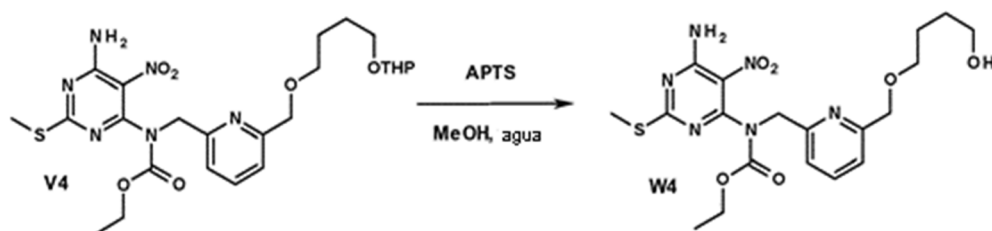
- 5 A 0°C, se añadió en porciones NaH (695 mg, 17,36 mmol) a S4 (1,52 g, 8,68 mmol) en THF (70 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min y después se añadió gota a gota a 0°C a R4 (4,6 g, 17,36 mmol) en THF (45 ml). La reacción se agitó a TA durante una noche. Se añadió una cantidad muy pequeña de hielo y se extrajo el compuesto esperado con AcOEt. El disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (15-40 μ m; 220 g) en heptano/AcOEt 80/20 a 60/40 para dar 1,44 g (23% de rendimiento) de intermedio T4.
- 10

**Síntesis de intermedio U4:**

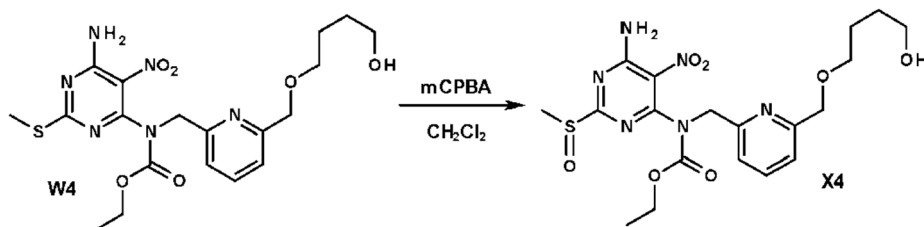
- 15 Una mezcla de V2 (1 g, 3,42 mmol), T4 (1,35 g, 3,76 mmol), K₂CO₃ (1,18 g, 8,54 mmol) y NaI (512 mg, 3,42 mmol) en acetona (25 ml) se agitó a TA durante una noche. El precipitado se retiró por filtración, se lavó con acetona y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre columna de gel de sílice (15-41 μ m; 40 g) en heptano/AcOEt 80/20 para dar 1,4 g (72% de rendimiento) de intermedio U4.
- 20

**Síntesis de intermedio V4:**

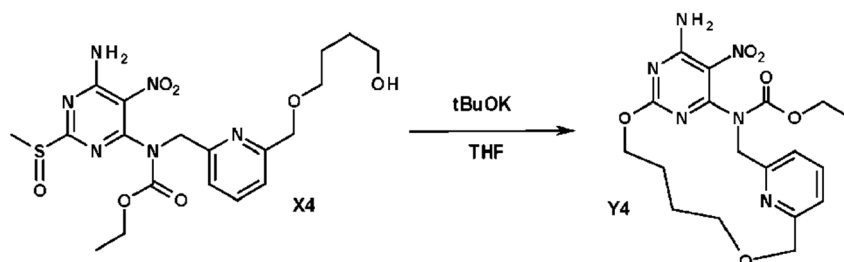
- 5 Se agitó U4 (1,5 g, 2,63 mmol) en NH_3 al 30% en agua (30 ml) y THF (30 ml) a TA durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se secó por destilación azeotrópica con EtOH (dos veces). El producto en bruto (1,3 g, 89% de rendimiento) se usó sin purificación adicional en la siguiente etapa.

**Síntesis de intermedio W4:**

- 10 A TA, se añadió ácido *para*-toluenosulfónico monohidrato (81 mg, 0,47 mmol) a una mezcla de V4 (2,60 g, 4,72 mmol) en MeOH (26 ml) y agua (2,60 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche y después a 60°C durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se basificó con K_2CO_3 al 10% en agua. La capa orgánica se separó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida para dar 2 g (90% de rendimiento) de intermedio W4.

**Síntesis de intermedio X4:**

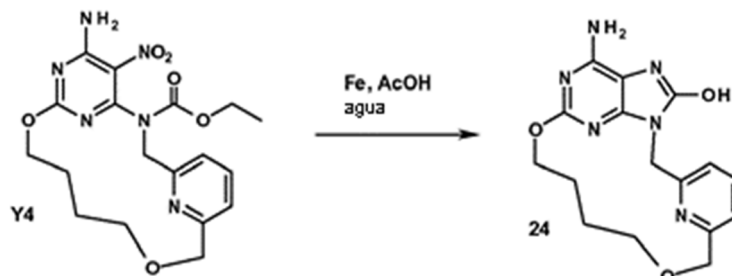
- 20 Se añadió gota a gota ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (951 mg, 3,86 mmol) en CH_2Cl_2 (40 ml) a una solución de W4 (1,80 g, 3,86 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 6 h. Se añadió una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 equiv.) a la mezcla. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 80 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$: 95/5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 1,4 g (75% de rendimiento) de intermedio X4.

**Síntesis de intermedio Y4:**

- 35 A 0°C, bajo un flujo de N_2 , se añadió tBuOK (577 mg, 5,14 mmol) a una mezcla de X4 (1,24 g, 2,57 mmol) en THF

(418 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante una noche.

Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 50 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98/2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 85 mg (7% de rendimiento) de intermedio Y4.

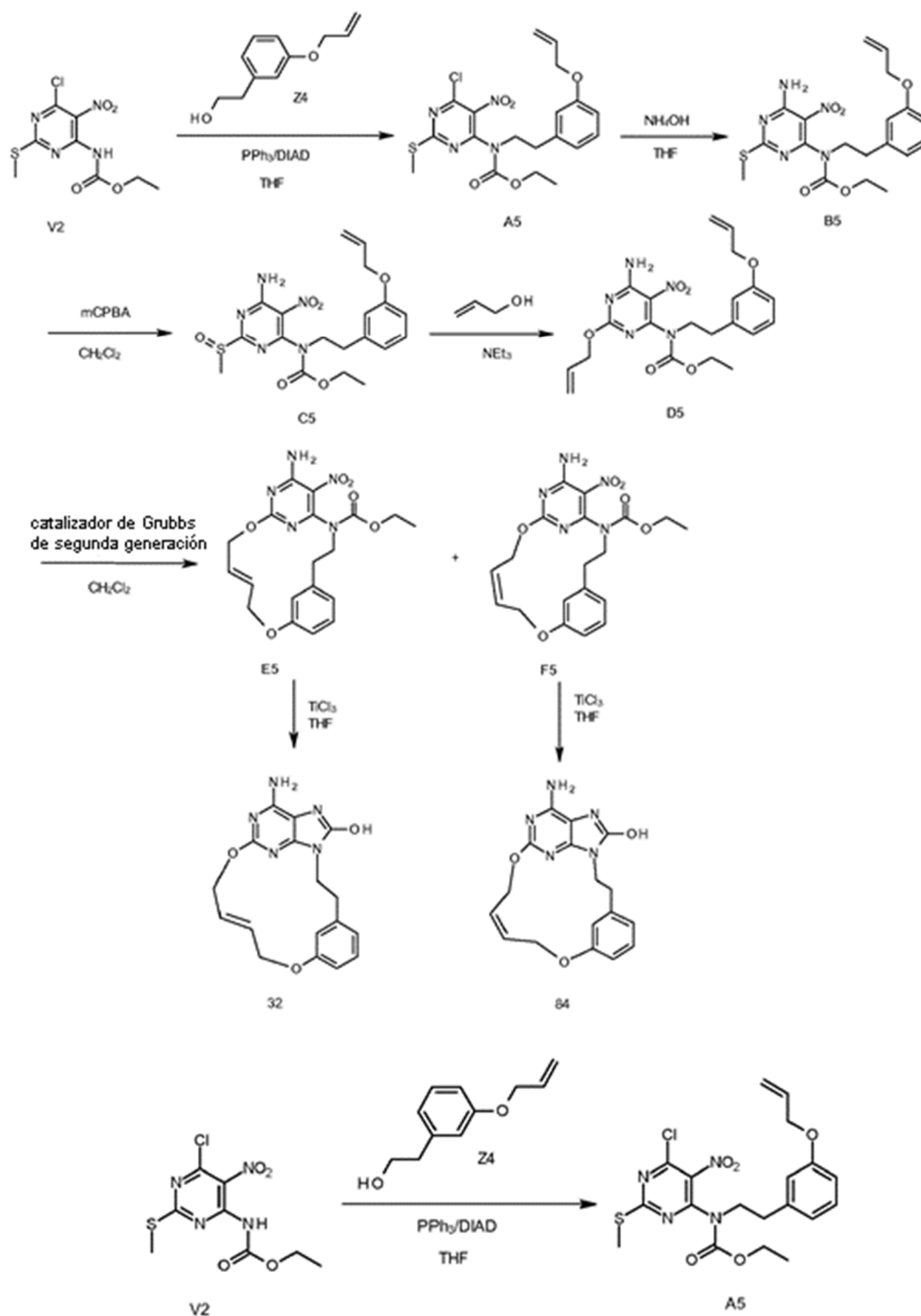


10 Síntesis de compuesto final 24:

Se añadió hierro (68 mg, 1,22 mmol) a una mezcla de Y4 (85 mg, 0,21 mmol) en ácido acético (2,2 ml) y agua (0,24 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. La mezcla se filtró, se lavó con AcOH y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se recogió en DMF y se añadieron 2 g de SiO_2 de 63-200 μm . La suspensión resultante se evaporó a sequedad y se puso sobre la parte superior de un cartucho de purificación de 25 g.

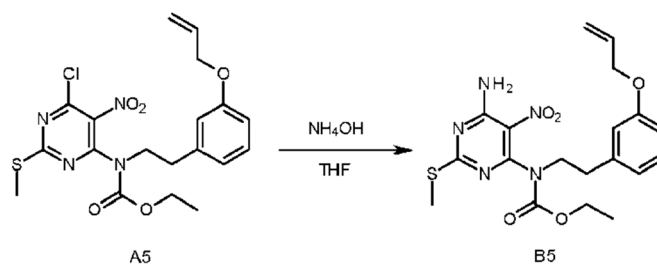
La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 31 mg. El compuesto se solidificó en CH_3CN , el precipitado se retiró por filtración y se secó para dar 22 mg (32% de rendimiento) de compuesto final 24.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 18

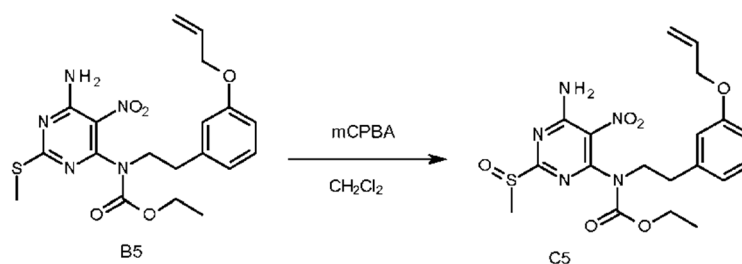


Síntesis de intermedio A5:

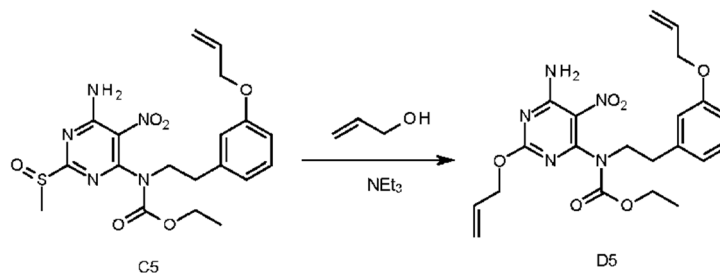
- 5 A 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (20,4 ml; 102,5 mmol) a una mezcla de V2 (20 g; 68,33 mmol), Z4 (12,2 g; 68,33 mmol) y PPh_3 (27 g; 102,5 mmol) en THF (500 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. Se añadieron EtOAc y agua. Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 330 g, CH_2Cl_2 /heptano 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad
- 10 para dar 12 g (39% de rendimiento) de intermedio A5.

**Síntesis de intermedio B5:**

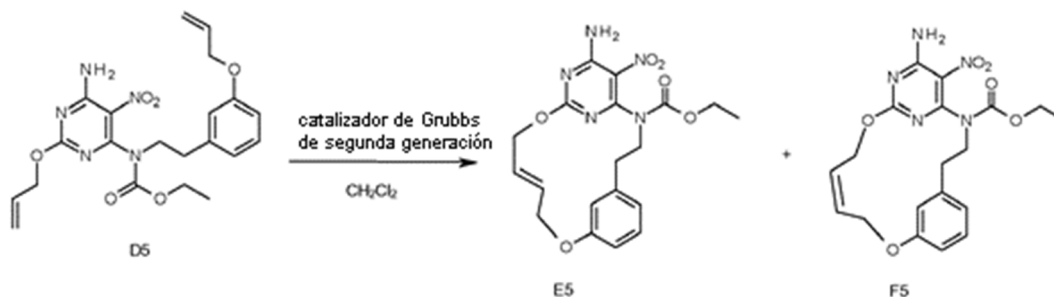
- 5 Una mezcla de A5 (5,4 g; 11,92 mmol) en NH_3 al 30% en agua (100 ml) y THF (100 ml) se agitó a TA durante 1,3 h. La mezcla se concentró. El residuo se recogió con tolueno y se concentró (el proceso se repitió dos veces) para dar 5,15 g de intermedio B5.

**Síntesis de intermedio C5:**

- 10 A 0°C, se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (2,93 g; 11,86 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml) a una mezcla de B5 (5,14 g; 11,86 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 equiv.) a la mezcla. Se separaron 2 capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 6,7 g de intermedio C5 (que contenía análogo de sulfona) que se usó directamente en la siguiente etapa.

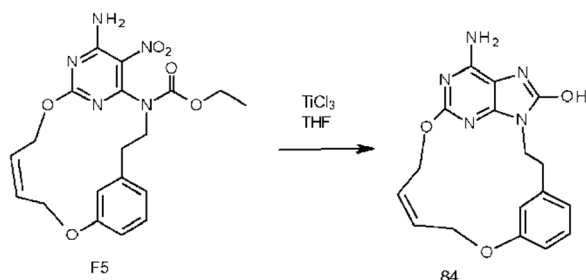
**Síntesis de intermedio D5:**

- 25 Una mezcla de C5 (5,6 g; 12,46 mmol), NEt_3 (2,6 ml; 18,69 mmol) en alcohol alílico (47,6 ml) se agitó a 100°C durante 30 min. La mezcla se concentró y el compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15–40 μm , 330 g, heptano/AcOEt 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 3,45 g de intermedio D5 (62% de rendimiento).

**Síntesis de intermedios E5 y F5:**

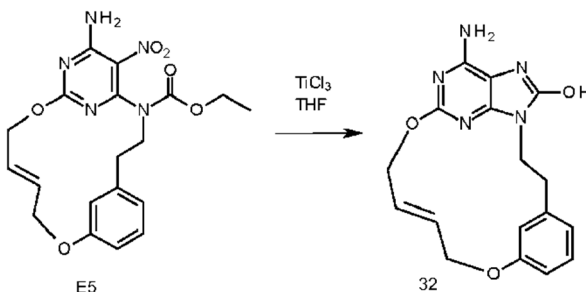
El experimento se realizó en 4 lotes de 2 g de D5.

Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (1,54 g; 1,80 mmol) en 3 veces (3*514 mg) (a $t = 0$, $t = 12$ h, $t = 24$ h) a una mezcla de D5 (8 g; 18,04 mmol) en CH_2Cl_2 extra seco (3470 ml). La mezcla se agitó a TA durante 36 h. Se añadió SiliaBond® DMT (24 g; 14,43 mmol), después la mezcla se agitó 24 h a TA. El sólido se retiró por filtración y se evaporó el disolvente para dar 8,2 g. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 330 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 4,55 g de una mezcla de E5 y F5 después de filtración y secado de un sólido en CH_2Cl_2 /éter diisopropílico. Los dos isómeros se separaron por SFC aquiral (fase estacionaria: Chiralpak IA 5 μm 250*20 mm), fase móvil: 70% de CO_2 , 30% de MeOH) para dar 4,07 g de intermedio E5 (isómero E, 54% de rendimiento) y 187 mg de intermedio F5 (isómero Z, 2,5% de rendimiento).



Síntesis de compuesto final 84:

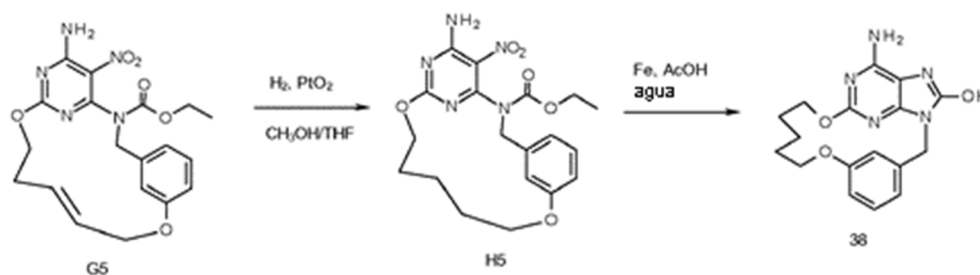
A TA, se añadió gota a gota TiCl_3 (5,5 ml; 6,45 mmol) a una mezcla de F5 (134 mg; 0,32 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. A 0°C , la mezcla se basificó con K_2CO_3 en polvo. La mezcla lodosa resultante se filtró a través de una capa de celite® y el celite® se lavó con una solución de $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. El filtrado se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente para dar 182 mg de un compuesto en bruto. Se añadió MeOH, apareció un sólido, se filtró y se secó al vacío a 90°C hasta 66 mg de compuesto final 84 (60% de rendimiento).



Síntesis de compuesto final 32:

A TA, se añadió gota a gota TiCl_3 (60 ml; 69,811 mmol) a una mezcla de E5 (1,45 g; 3,49 mmol) en THF (130 ml). La mezcla se agitó a TA durante una noche. A 0°C , la mezcla se basificó con K_2CO_3 en polvo. La mezcla lodosa resultante se filtró a través de una capa de celite® y el celite® se lavó con una solución de $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. El filtrado se evaporó parcialmente para dar 1,1 g de compuesto en bruto después de filtración de un sólido blanco y secado al vacío. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: carga seca 220 g + 10 g 15-40 μm Grace), fase móvil: 0,5% de NH_4OH , 97% de CH_2Cl_2 , 3% de MeOH a 0,5% de NH_4OH , 90% de CH_2Cl_2 , 10% de MeOH) para dar 730 mg de compuesto final 32 después de la evaporación del disolvente y secado al vacío (62% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 19



Síntesis de intermedio H5:

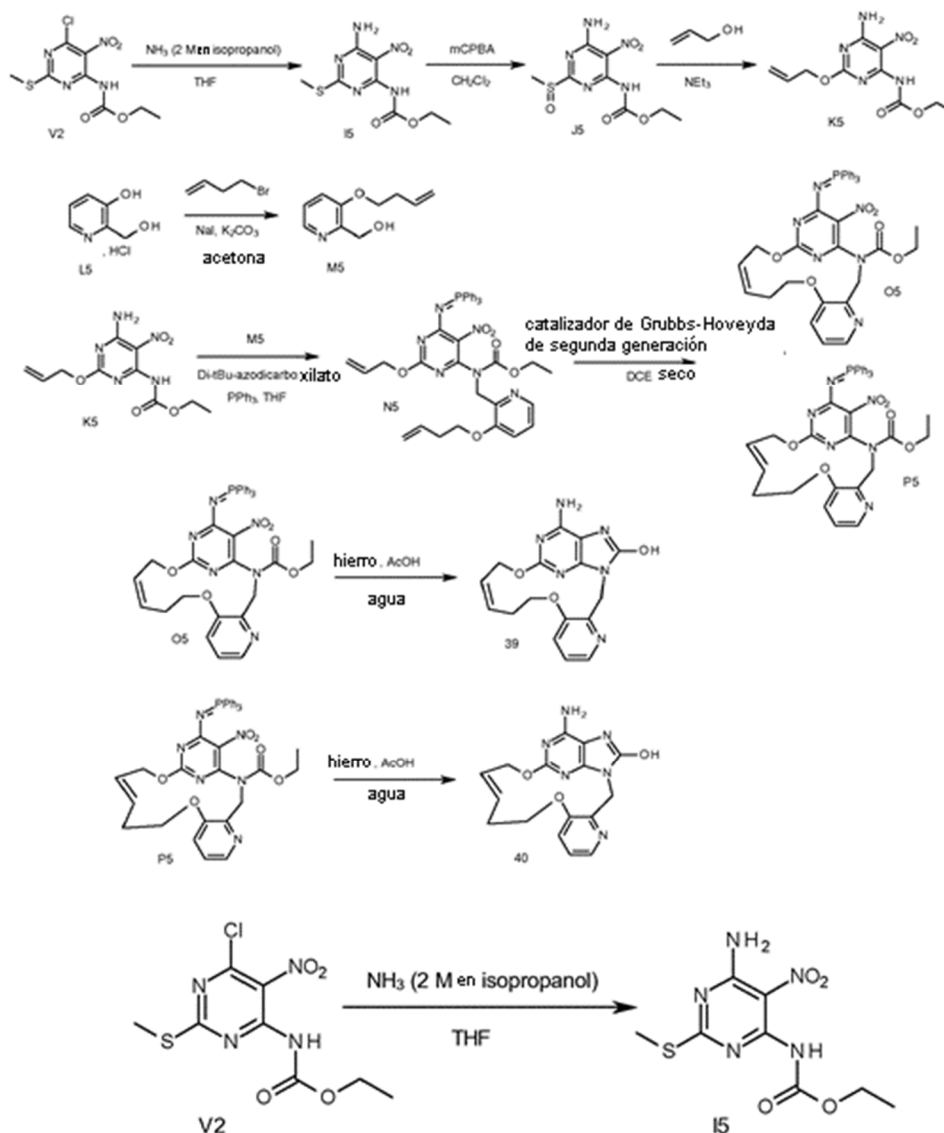
- 5 Se sintetizó intermedio G5 usando el procedimiento descrito para el intermedio P4.

Una mezcla de G5 (250 mg, 0,60 mmol), PtO_2 (25 mg) en $\text{CH}_3\text{OH/THF}$ (50/50) (20 ml) se hidrogenó a presión atmosférica de H_2 durante 30 min. El catalizador se retiró por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa sobre (irregular 15-40 μm 30 g Merck), fase móvil (80% de heptano, 20% de AcOEt). El compuesto resultante se purificó adicionalmente por SFC aquiral sobre (2-etilpiridina 6 μm 150 x 30 mm), fase móvil (70% de CO_2 , 30% de CH_3OH) para dar 113 mg de intermedio H5 (45% de rendimiento).

Síntesis de compuesto final 38:

15 Se añadió hierro (147 mg; 2,63 mmol) a una mezcla de H5 (110 mg; 0,26 mmol) en ácido acético (7 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a TA durante 6 h a 50°C. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se recogió mediante una mezcla de DMF/THF, se filtró a través de una capa de celite® y se evaporó. El producto en bruto se diluyó con ácido acético/agua, se retiró por filtración un precipitado, se lavó con CH_3OH y se secó para dar 55 mg de compuesto final 38 (61% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 20

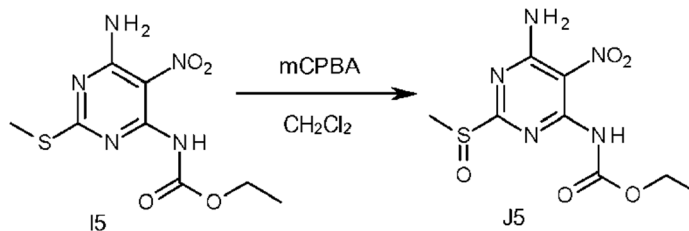


Síntesis de intermedio I5:

- 5 La reacción se hizo en 2 lotes de 15 g de V2.

Aquí está el protocolo para un lote de 15 g:

- Se añadió NH_3 (2 M en isopropanol) (51 ml; 102 mmol) a una solución de V2 (15 g; 51,2 mmol) en THF (250 ml) a TA durante 2 h. Los dos lotes se mezclaron. La suspensión se concentró a sequedad. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua (una vez), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida para dar 28.5 g de intermedio 15 (100% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.



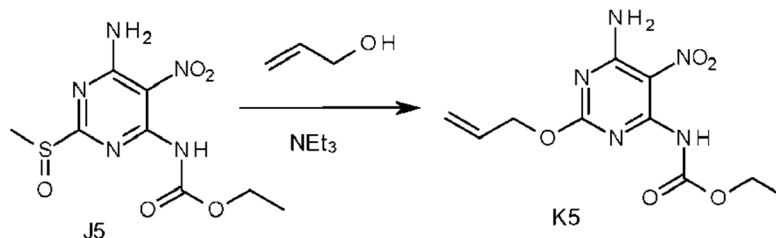
- 15

Síntesis de intermedio J5:

La reacción se hizo en 2 lotes de 14 g de I5.

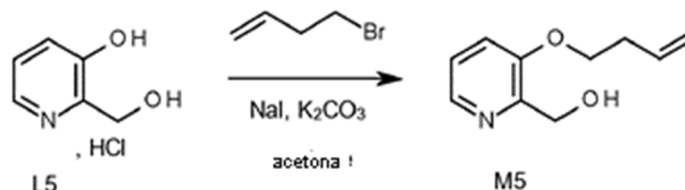
Aquí está el protocolo para un lote de 14 g:

Se añadió gota a gota una solución de ácido meta-cloroperbenzoico (9,58 g; 40,0 mmol) en CH_2Cl_2 (500 ml) a una solución de I5 (14 g; 33,3 mmol) en CH_2Cl_2 (2 l) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La solución se filtró para dar 18 g de fracción 1. Se añadieron una solución acuosa al 10% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ y una solución saturada acuosa de NaHCO_3 al filtrado. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y el disolvente se retiró al vacío para dar 14 g de intermedio J5 en forma de un sólido amarillo. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.



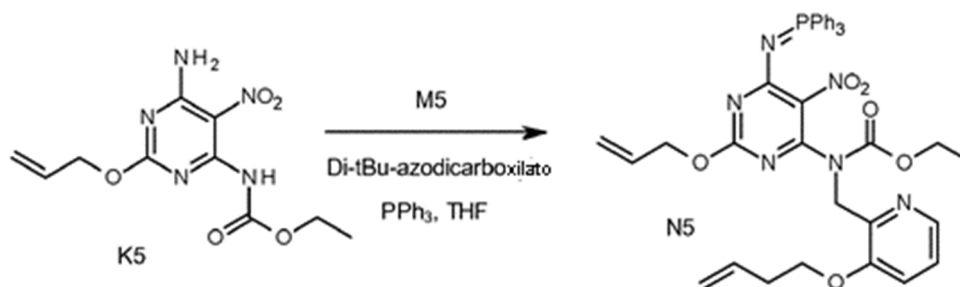
Síntesis de intermedio K5:

Una solución de J5 (6 g; 20,7 mmol) y NEt_3 (3,2 ml; 22,8 mmol) en alcohol alílico (120 ml) se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido amarillo. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Grace, gradiente de fase móvil: de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$, 100/0 a 85/15) para dar 4 g de intermedio K5 en forma de un sólido amarillo pálido (68% de rendimiento).



Síntesis de intermedio M5:

A una suspensión de L5 (5,2 g; 32,2 mmol) y K_2CO_3 (11,1 g; 80,5 mmol) en acetona (250 ml) se añadió 4-bromo-1-buteno (4,1 ml; 40,2 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 16 h. Se añadieron 4-bromo-1-buteno (4,1 ml; 40,2 mmol) y NaI (0,965 g; 6,43 mmol), y la mezcla se calentó a 60°C durante 5 días, durante los cuales se realizaron adiciones sucesivas de 4-bromo-1-buteno (2 x 4,1 ml; 80,4 mmol), K_2CO_3 (2 x 2,22 g; 32,2 mmol), y NaI (3,86 g; 25,7 mmol) para conseguir la conversión completa, como se observa por TLC. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite pardo. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa sobre (SiOH irregular 20-45 μm , 450 g Matrex), fase móvil (0,7% de NH_4OH , 85% de heptano, 15% de $i\text{PrOH}$) para producir 3,6 g de intermedio M5 en forma de un aceite naranja (62% de rendimiento).



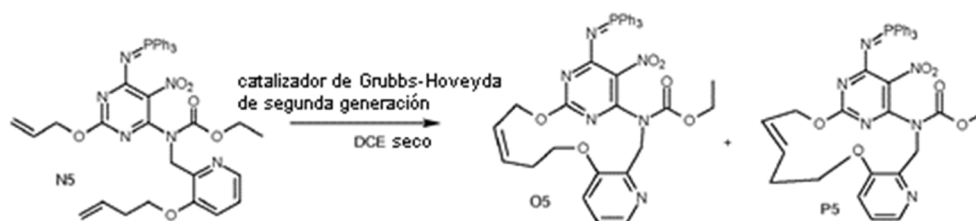
Síntesis de intermedio N5:

La reacción se realizó en 3 lotes.

Procedimiento típico para un lote:

En nitrógeno, una solución de K5 (667 mg; 2,35 mmol), M5 (633 mg; 3,53 mmol), PPh_3 (926 mg; 3,53 mmol) y azodicarboxilato de di-terc-butilo (813 mg; 3,53 mmol) en THF seco (20 ml) se calentó a 130°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que varía de 0 a 400 W durante 1 h.

Los 3 lotes se combinaron y se evaporaron al vacío para dar 9,8 g de un aceite pardo. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa sobre (SiOH irregular 20-45 μ m 450 g Matrex), fase móvil (gradiente de 60% de heptano, 40% de AcOEt a 50% de heptano, 50% de AcOEt) para producir 1,1 g de intermedio N5 (22% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

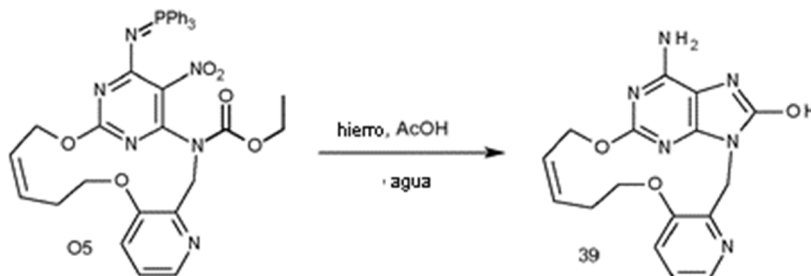


Síntesis de intermedios O5 y P5:

Una solución de N5 (950 mg; 1,35 mmol) y clorodiciclohexilborano (1 M en hexano) (270 μ l; 270 μ mol) en dicloroetano seco (452 ml) se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (35 mg; 56,2 μ mol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 h, después se añadió más catalizador (35 mg; 56,2 μ mol). La mezcla se agitó a 120°C durante 24 h. Se añadió de nuevo catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (57 mg; 90,9 μ mol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 6 h. Se añadió SiliaBond® DMT (3,11 g; 1,62 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 24 h, después el sólido oscuro se retiró por filtración y el filtrado se evaporó al vacío. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, Merck 90 g; gradiente de fase móvil: de heptano/iPrOH 90/10 a 65/35) para dar 0,12 g de intermedio O5 (13% de rendimiento), 0,47 g de una mezcla de intermedios O5 y P5 (52% de rendimiento) y 28 mg de intermedio P5 (3% de rendimiento).

La mezcla de intermedios O5 y P5 se purificó adicionalmente por LC preparativa (Stability Silica 5 μ m 150 x 30,0 mm, gradiente de fase móvil: de heptano/AcOEt 85/15 a 0/100) para dar 120 mg de intermedio O5 y 224 mg de intermedio P5.

Rendimiento global: 54% (isómero E O5: 28%, isómero Z P5: 26%).

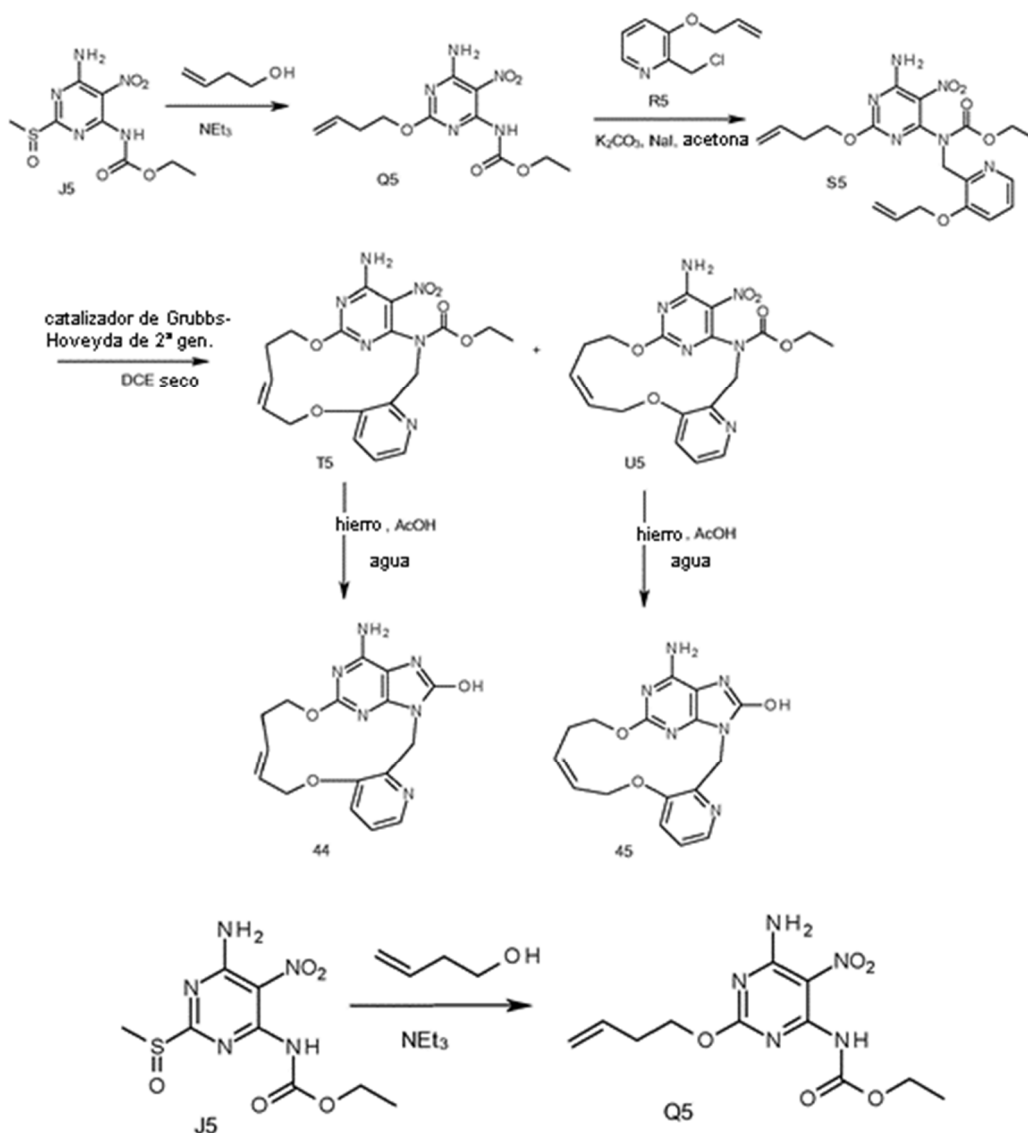


Síntesis de compuesto final 39:

Una mezcla de O5 (240 mg; 0,355 mmol) y hierro (119 mg; 2,13 mmol) en ácido acético (4,3 ml) y agua (0,4 ml) se calentó a 100°C usando un microondas en modo único (Biotage Initiator EXP 60) con una salida de potencia que varía de 0 a 400 W durante 1 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se recogió con DMF. La mezcla se filtró sobre celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar la fracción 1.

Se añadió SiliaBond® imidazol (eliminador de Fe de Silicycle®) (3,67 g; 4,25 mmol) a la fracción 1 en DMF (50 ml). La mezcla se agitó a TA durante 16 h y se filtró sobre celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar 100 mg de fracción 2. La fracción 2 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 25 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. 95/5/0,5 a 85/15/1,5) para dar 9 mg de compuesto final 39 en forma de un sólido blanco (7% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 21

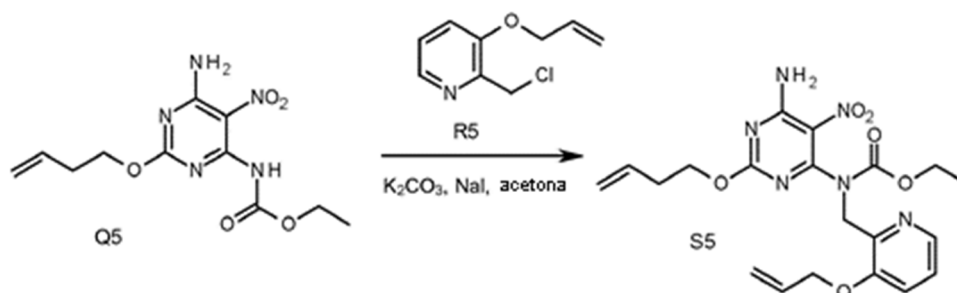


Síntesis de intermedio Q5:

- 5 La reacción se hizo en 3 lotes de 20 g de intermedio J5.

Aquí está el protocolo para un lote de 20 g:

- 10 Una solución de J5 (20 g; 69,1 mmol) y NEt₃ (11,5 ml; 83,0 mmol) en 3-buten-1-ol (500 ml) se agitó a TA durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido amarillo. Las 3 reacciones combinadas se purificaron por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 750 g Grace, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/EtOAc de 100/0 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 39 g de intermedio Q5 (63% de rendimiento).

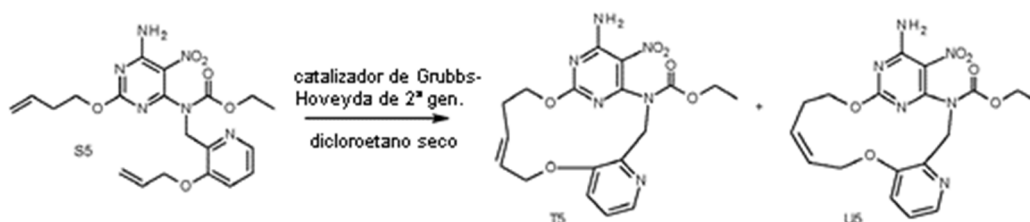


Síntesis de intermedio S5:

Q5 (12,8 g; 43,2 mmol), R5 (16,1 g; 77,8 mmol), K_2CO_3 (14,9 g; 108 mmol) y NaI (6,48 g; 43,2 mmol) en acetona (690 ml) se agitaron a TA durante 1 h y después la mezcla se calentó a 75°C durante 16 h. La mezcla se enfrió hasta TA y se filtró a través de una capa de celite®. El filtrado se evaporó al vacío para dar la fracción 1.

La fracción 1 se combinó con otro lote (reacción con 67,46 mmol de Q5) a purificarse por LC preparativa (2 cromatografías en serie, SiOH irregular, 15-40 μ m, 220 g Grace, inyección líquida, gradiente de fase móvil: de CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0 a 50/50) para dar 1,97 g de fracción 2 en forma de un sólido pardo y 10,7 g de fracción 3 en forma de un sólido pardo.

Las dos fracciones se recogieron y diluyeron con CH_2Cl_2 . Se añadió heptano y la mezcla se evaporó parcialmente al vacío para dar un precipitado pardo pálido que se retiró por filtración para dar 11,26 g de intermedio S5 en forma de un sólido blanquecino (59% de rendimiento).

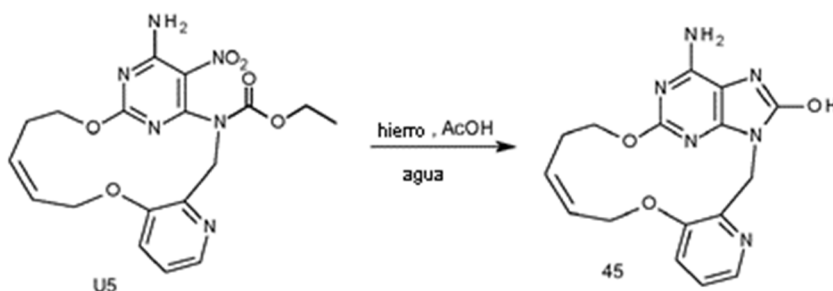


Síntesis de intermedios T5 y U5:

Esta reacción se realizó en 2 lotes usando respectivamente 2,75 g y 1,51 g de intermedio S5.

Procedimiento típico para 1 lote:

Una solución de S5 (1,51 g; 3,40 mmol) y clorodiciclohexilborano (1 M en hexano) (0,679 ml; 0,679 mmol) en dicloroetano seco (908 ml) se desgasificó por burbujeo de N_2 durante 15 min, se agitó a 80°C en atmósfera de N_2 durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (213 mg; 0,340 mmol) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 h. Se añadió SiliaBond® DMT (4,45 g; 2,72 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 20 h. Los 2 lotes se combinaron y se filtraron a través de una capa de celite®. El filtrado se evaporó al vacío para dar 4,2 g de un sólido pardo. El sólido se purificó por LC preparativa (SiOH regular, 30 μ m, 200 g Interchim, gradiente de fase móvil: de CH_2Cl_2 /AcOEt 100/0 a 25/75) para dar 2,5 g de fracción 1 y 1,3 g de intermedio T5 (32%, isómero E). La fracción 1 se recogió con CH_2Cl_2 , después se añadió heptano. Se evaporó parcialmente al vacío CH_2Cl_2 y el precipitado resultante se filtró y se secó al vacío para dar 1,52 g de intermedio U5 (38% de rendimiento, isómero Z).



Síntesis de compuesto final 45:

Esta reacción se realizó en 5 lotes usando respectivamente 0,5 g, 3 veces 1 g y dos veces 1,45 g de intermedio U5.

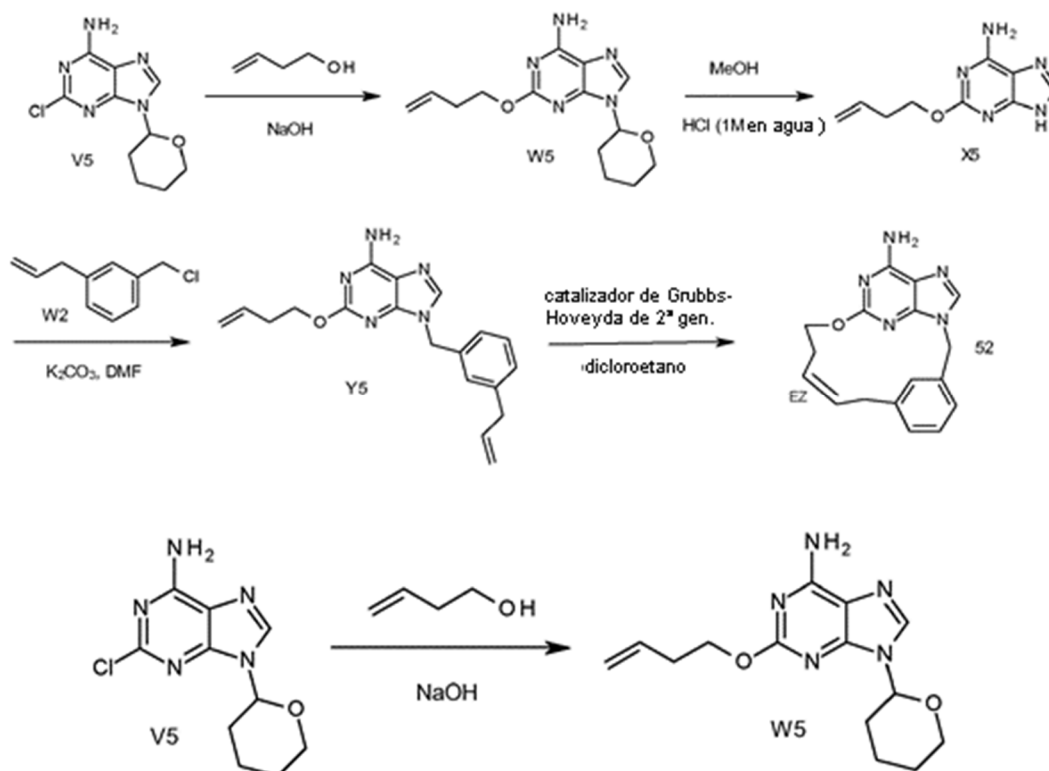
Aquí está el procedimiento para 2 lotes de 1,45 g:

En atmósfera de N_2 , se añadió en porciones U5 (1,45 g; 3,48 mmol) a una solución de ácido acético (193 ml) y agua (19 ml) calentada a 70°C. Después de la disolución completa, se añadió en una porción hierro (1,17 g; 20,9 mmol) y la mezcla se agitó a 70°C durante 4 h. Los 2 lotes se combinaron y se filtraron calientes a través de una capa de celite® y el celite® se aclaró con ácido acético caliente. El filtrado resultante se concentró para dar un residuo pardo que se recogió con MeOH, se sonicó y se calentó para dar un precipitado amarillo que se retiró por filtración para dar la fracción 1 en forma de un sólido amarillo. La fracción 1 se recogió con ácido acético (30 ml) y se sonicó hasta la disolución parcial. Se añadió agua (700 ml) y la mezcla resultante se sonicó durante 1 h, se enfrió hasta 0°C (baño de hielo) para dar un precipitado que se retiró por filtración (frita sinterizada n.º 5) para dar un sólido blanquecino. El sólido se recogió con MeOH, se mezcló con otros 3 lotes (obtenidos con 0,5 g y 2 veces 1 g de U5). La mezcla

resultante se sonicó, se calentó y se enfrió hasta 0°C (baño de hielo) y el sólido resultante se retiró por filtración (frita sinterizada n.º 4) para dar 3,5 g de fracción 2 en forma de un sólido blanquecino. La fracción 2 se mezcló con el último lote (obtenido con 1 g de U5), se añadió DMSO (280 ml) y la mezcla se calentó a 100°C hasta la disolución completa. La solución resultante se retiró por filtración y el filtrado se añadió a agua (1,7 l). El precipitado resultante se agitó a TA durante 16 h. El precipitado se retiró por filtración para dar 4,1 g de fracción 3 en forma de un sólido blanquecino.

La fracción 3 se recogió con EtOH y se sonicó a 45°C durante 2 h. La mezcla resultante se retiró directamente por filtración (frita sinterizada n.º 4) para dar 3,63 g de fracción 4 en forma de un sólido blanquecino. La fracción 4 se recogió con MeOH (180 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 1 h. La mezcla se filtró caliente para dar 3,47 g de compuesto final 45 en forma de un sólido blanquecino (54% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 22

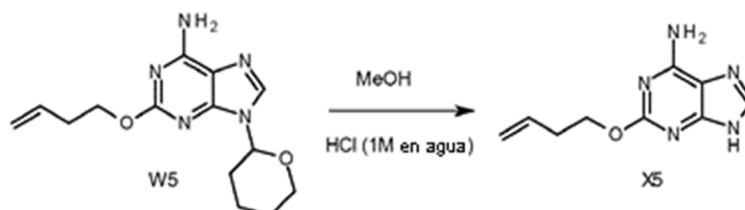


Síntesis de intermedio W5:

Esta reacción se realizó en 3 lotes usando respectivamente 0,2 g, 1,5 g, y 4 g de intermedio V5.

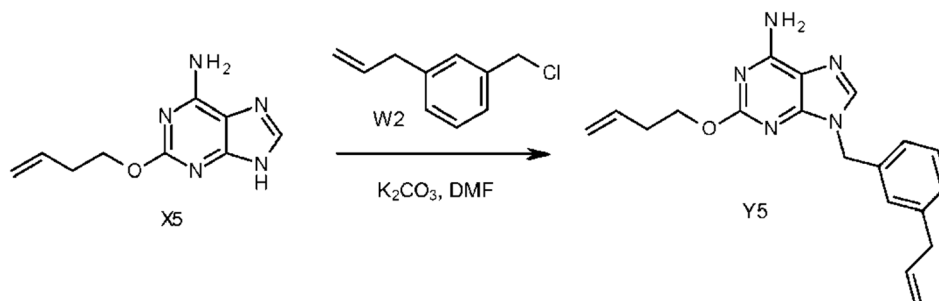
Aquí está el procedimiento para el lote de 4 g:

V5 (4 g; 15,8 mmol), NaOH (2,52 g; 63,1 mmol) y 3-buten-1-ol (100 ml) se agitaron a 90°C durante 24 h. El disolvente se retiró a presión reducida para dar la fracción 1 en forma de un aceite pardo. La fracción 1 se combinó con los otros dos lotes para dar la fracción 2. La fracción 2 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. de 97/3/0,03 a 80/20/2) para dar 3,88 g de intermedio W5 en forma de un sólido naranja (60% de rendimiento).



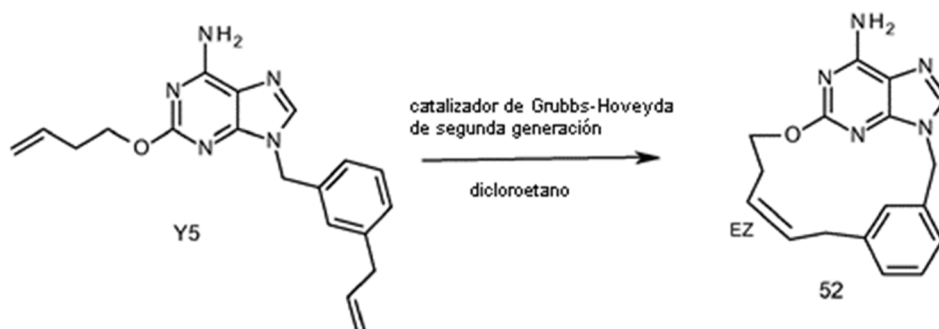
Síntesis de intermedio X5:

Se añadió HCl (1 M en agua) (2 ml) a una solución agitada de W5 (3,88 g; 13,4 mmol) en MeOH (160 ml) a TA. La mezcla resultante se agitó a 60°C durante 4 h. Después se añadió HCl (3 M en agua) (2 ml) y la mezcla se agitó a 60°C durante 64 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío, el residuo resultante se recogió con CH₂Cl₂, se retiró por filtración y se secó a presión reducida para dar 2,72 g de intermedio X5 en forma de un sólido pardo pálido (84% de rendimiento). El compuesto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.



Síntesis de intermedio Y5:

Se añadió W2 (2,34 g; 14,0 mmol) a una solución agitada de X5 (2,62 g; 12,8 mmol) y K₂CO₃ (3,9 g; 28,1 mmol) en DMF (40 ml). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y después a 70°C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA, se diluyó con MeOH y se filtró sobre una capa de celite®. El filtrado resultante se concentró al vacío para dar fracción 1. La fracción 1 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. de 100/0/0 a 80/20/2) para dar 4,6 g de un sólido naranja. El sólido se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: heptano/CH₂Cl₂/MeOH de 100/0/0 a 0/90/10) para dar 3 g de intermedio Y5 en forma de un sólido naranja pálido. El compuesto se usó tal cual en la siguiente etapa de reacción.



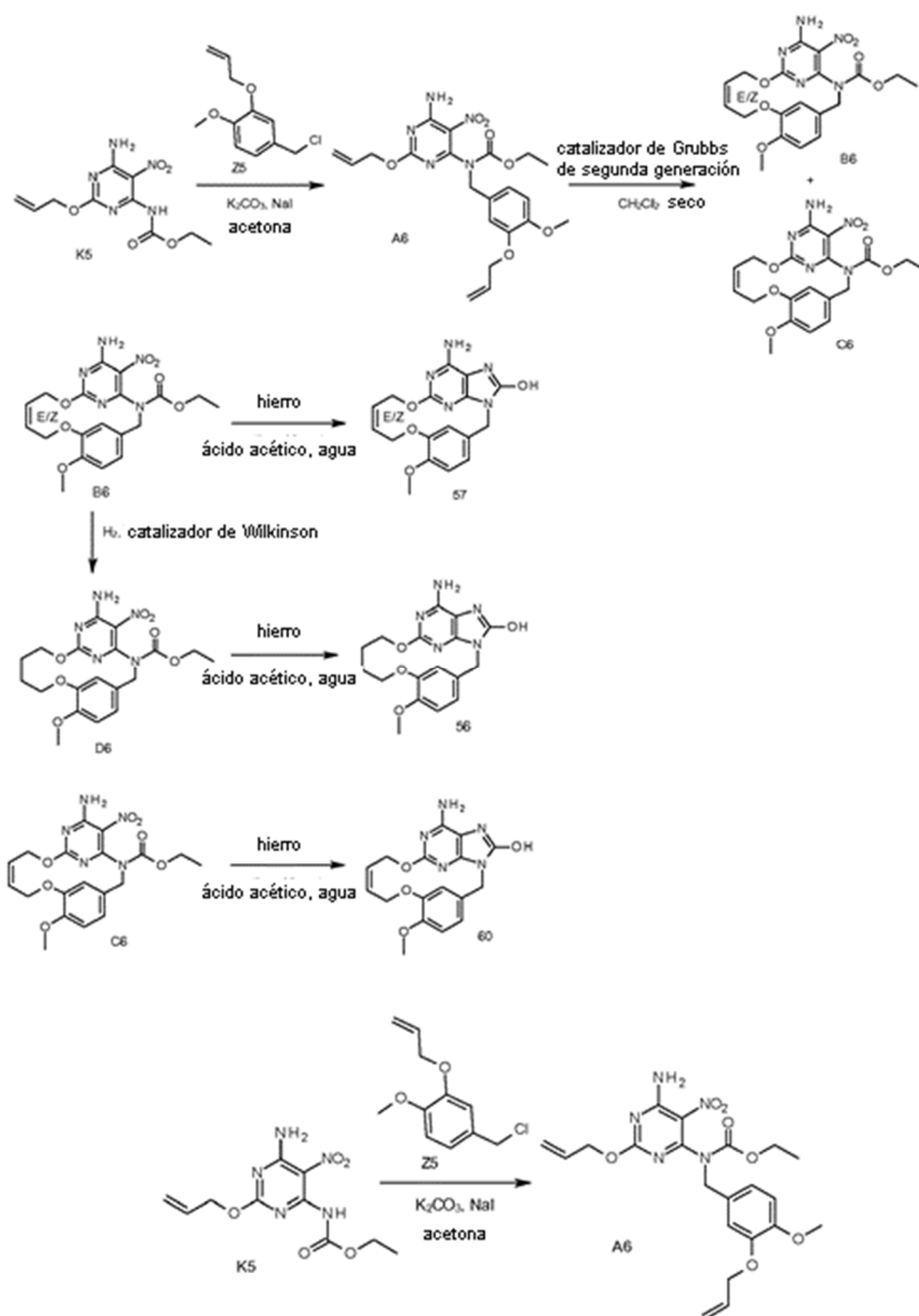
Síntesis de compuesto final 52:

La reacción se realizó en 2 lotes de 250 mg de intermedio Y5.

En este documento se presenta el procedimiento para un lote de 250 mg:

En un matraz schlenk, se disolvió Y5 (250 mg; 0,745 mmol) en dicloroetano seco (250 ml) y la solución se desgasificó por burbujeo de N₂ a través de la solución durante 20 min. Se añadió clorodiciclohexilborano (1 M en hexano) (150 µl; 150 µmol) y la solución resultante se agitó a 70°C durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (23 mg; 37,3 µmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. Se añadió de nuevo catalizador (23 mg; 37,3 µmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4 h. Se añadió de nuevo catalizador (9 mg; 14,9 µmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 3 h. Se añadió SiliaBond® DMT (1,19 g; 0,716 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. Los dos lotes se mezclaron y se filtraron a través de una capa de celite®. El filtrado resultante se concentró para dar un residuo pardo. El residuo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. de 100/0/0 a 80/20/0,2) para dar 155 mg de compuesto final 52 en forma de un sólido blanquecino (mezcla E/Z, 34% de rendimiento).

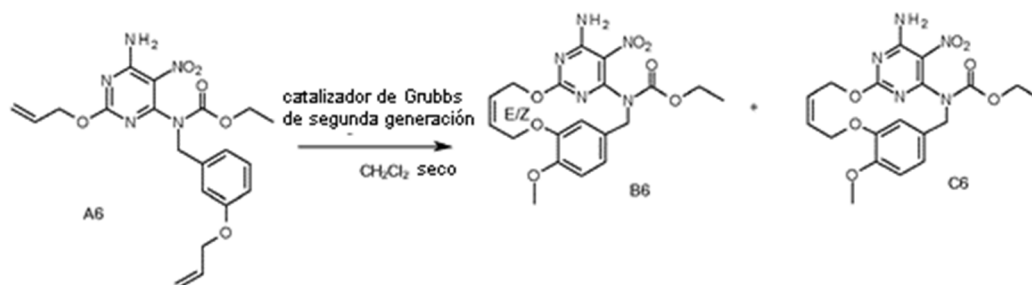
Esquema global en la preparación de productos finales: método 23



Síntesis de intermedio A6:

- 5 Se agitaron K5 (3,0 g; 10,6 mmol), Z5 (2,5 g; 11,7 mmol), K_2CO_3 (2,93 g; 21,2 mmol) y NaI (1,6 g; 10,6 mmol) en acetona (150 ml) a 75°C durante 16 h. La solución se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida para dar fracción 1. La fracción 1 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 90 g Merck, gradiente de fase móvil: de heptano/ CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0/0 a 0/90/10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 4,4 g de intermedio A6 (90% de rendimiento) en forma de un sólido amarillo.

10



Síntesis de intermedios B6 y C6:

5 La reacción se realizó en 2 lotes de 1,5 g y un lote de 1,2 g de intermedio A6.

En este documento se presenta el procedimiento para un lote de 1,5 g:

10 Se añadió A6 (1,5 g; 3,27 mmol) a CH_2Cl_2 seco (900 ml) y la mezcla resultante se desgasificó por burbujeo de N_2 a través de la solución durante 30 min. Se añadió en una porción catalizador de Grubbs de segunda generación (92 mg; 108 μmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 2 h. Se añadió de nuevo en una porción catalizador (92 mg; 108 μmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 16 h. Se añadió de nuevo en una porción catalizador (92 mg; 108 μmol) y la mezcla se agitó a TA en atmósfera de N_2 durante 48 h.

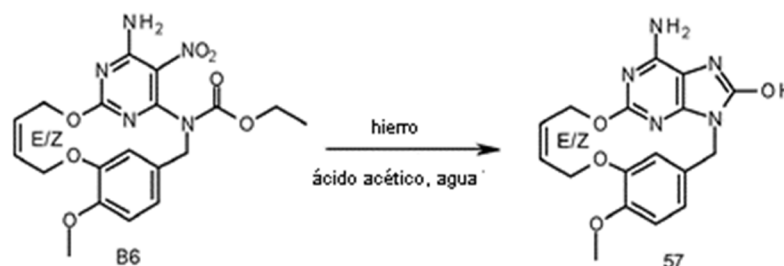
15 Los 3 lotes se mezclaron, se añadió SiliaBond® DMT (12 g; 7,31 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar fracción 1 en forma de un sólido pardo. La fracción 1 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 70 g Merck, gradiente de fase móvil: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ de 100/0 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar fracción 2 y fracción 3. La fracción 2 se solubilizó en EtOH/acetona caliente.

20 La mezcla se dejó enfriar hasta TA. Después, el precipitado se retiró por filtración, se lavó (3 veces) con 20 ml de EtOH y se secó al vacío para dar 800 mg de intermedio B6 (mezcla E/Z) en forma de un sólido amarillo.

La fracción 3 se solubilizó en EtOH/acetona caliente. La mezcla se dejó enfriar hasta TA. Después, el precipitado se retiró por filtración, se lavó (3 veces) con 15 ml de EtOH y se secó al vacío para dar 300 mg de intermedio B6 (mezcla E/Z) en forma de un sólido amarillo.

25

Parte de intermedio B6 (100 mg) se purificó por SFC aquiral (fase estacionaria: AMINO 6 μm 150 x 21,2 mm, fase móvil: CO_2/MeOH ; 75/25) para dar 78 mg de intermedio C6 (isómero E) en forma de un sólido amarillo.



30

Síntesis de compuesto final 57:

Una mezcla de B6 (150 mg; 348 μmol) y hierro (117 mg; 2,09 mmol) en ácido acético (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 80°C durante 2 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar fracción 1. La fracción 1 se recogió con DMF. Se añadió SiliaBond® imidazol (3,6 g; 4,17 mmol) y la reacción se agitó a TA durante 16 h. La solución se filtró a través de una capa de celite®. El filtrado se evaporó al vacío. El residuo se recogió con ácido acético y agua (30:70). El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar fracción 2.

35

La fracción 2 se recogió con MeOH. El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar fracción 3. La fracción 3 se filtró a través de una capa de gel de sílice (fase móvil: DMF), las fracciones que contenían producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar fracción 4. La fracción 4 se recogió con DMF. Se añadió SiliaBond® imidazol (3,6 g; 4,17 mmol) y se agitó a TA durante 16 h. La solución se filtró a través de una capa de celite®. El filtrado se evaporó al vacío para dar fracción 5.

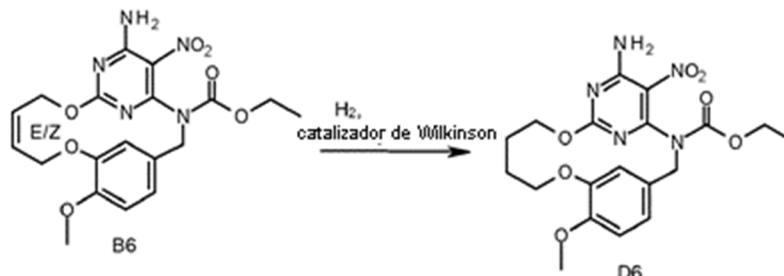
40

La fracción 5 se recogió con ácido acético y agua (70:30). El precipitado se filtró y se secó al vacío para dar fracción 6. La fracción 6 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 10 g Merck, gradiente de fase móvil:

45

CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. de 97/3/0,1 a 80/20/3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 35 mg de fracción 7 en forma de un sólido blanco. La fracción 7 se recogió con agua. El precipitado se filtró, se lavó (dos veces) con EtOH y Et₂O, se secó al vacío para dar 26 mg de compuesto final 57 en forma de un sólido blanco (21% de rendimiento).

5

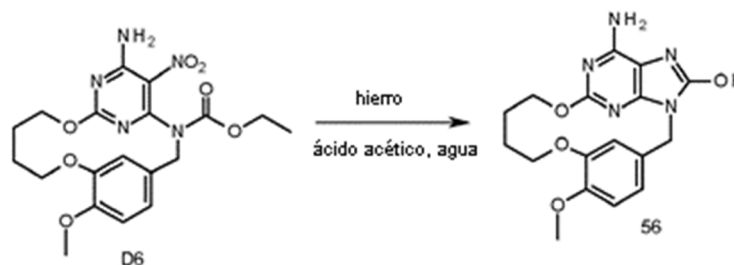


Síntesis de intermedio D6:

Una mezcla de B6 (300 mg; 695 μ mol), catalizador de Wilkinson (64 mg; 69,5 μ mol) en THF/MeOH (50/50) (60 ml) se hidrogenó a 7 bares de presión (700 kPa) a TA durante 20 h.

La mezcla se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar un sólido pardo. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 25 g Merck, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/EtOAc de 100/0 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 305 mg de intermedio D (rendimiento cuantitativo) en forma de un sólido amarillo.

15



Síntesis de compuesto final 56:

Una mezcla de D6 (250 mg; 577 μ mol) y hierro (193 mg; 3,46 mmol) en ácido acético (30 ml) y agua (3 ml) se agitó a 120°C durante 6 h, después 2 h a 140°C. La mezcla se evaporó al vacío para dar fracción 1. La fracción 1 se recogió con DMF y se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar fracción 2.

25

La fracción 2 se recogió con AcOH y agua (30:70). La solución se extrajo con CH₂Cl₂/MeOH (9:1) (dos veces). La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida para dar fracción 3. La fracción 3 se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 12 g Grace, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. de 97/3/0,1 a 80/20/3). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 90 mg de compuesto final 56 (44% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

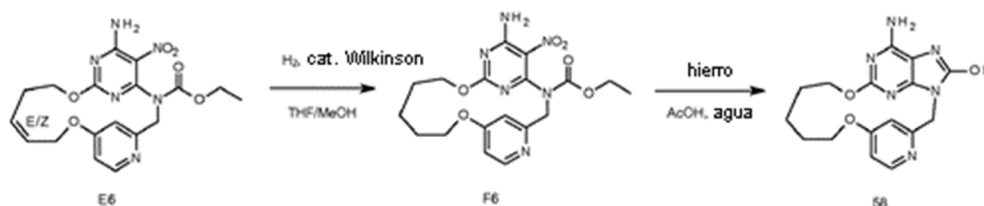
30



Síntesis de compuesto final 60:

Una mezcla de C6 (70 mg; 162 μ mol) y hierro (54 mg; 974 μ mol) en ácido acético (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 120°C durante 5 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar fracción 1. La fracción 1 se recogió con DMF y se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar fracción 2. La fracción 2 se recogió con AcOH y agua (30:70). El precipitado se filtró, se lavó (dos veces) con EtOH, después Et₂O, y se secó al vacío para dar 46 mg de compuesto final 60 (80% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

40

Esquema global en la preparación de productos finales: método 24**Síntesis de intermedio E6:**

El intermedio E6 (mezcla de isómeros E y Z, 90 mg, 17% de rendimiento) se sintetizó usando el procedimiento descrito para los intermedios T5 y U5.

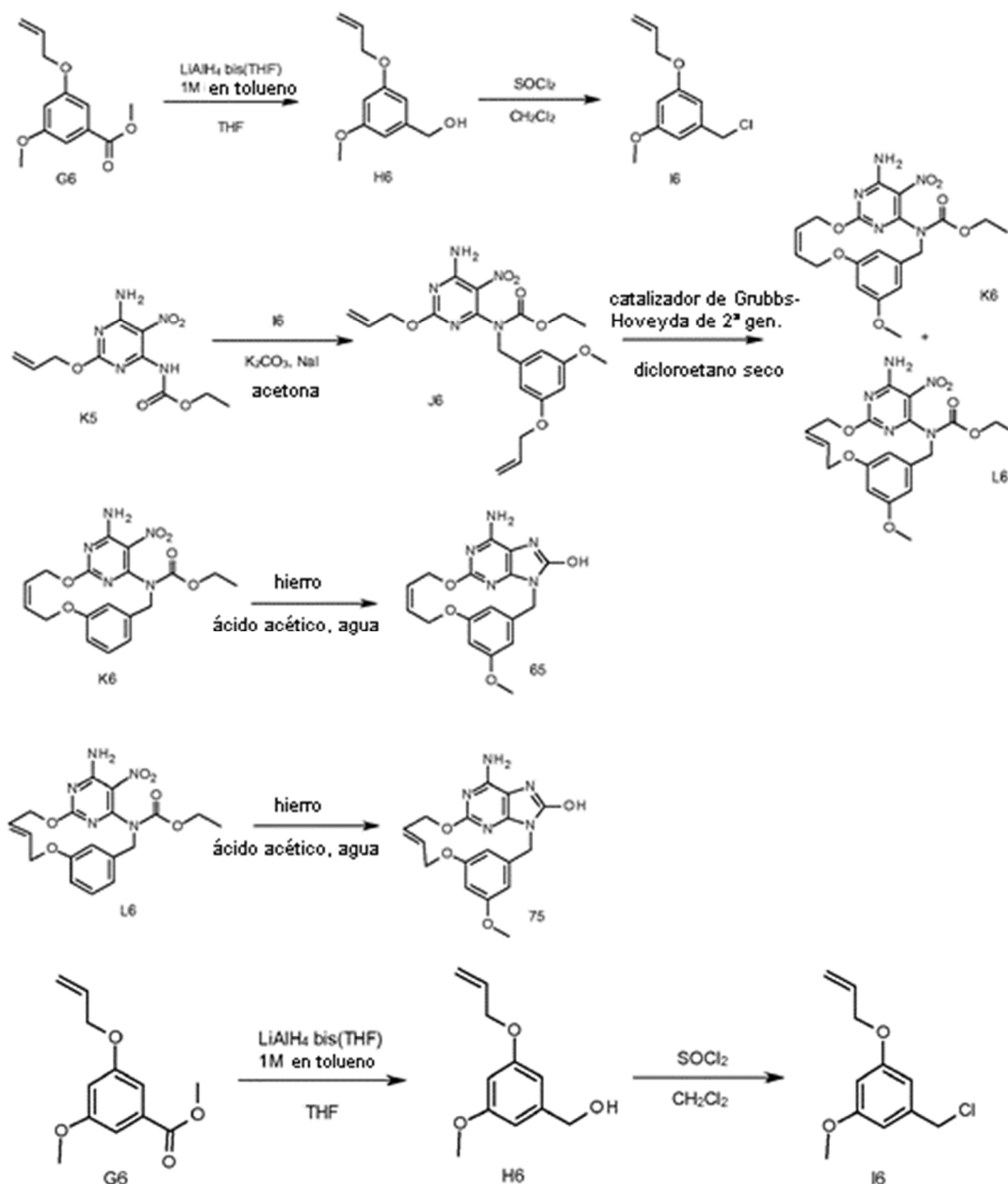
Síntesis de intermedio F6:

Una solución de E6 (90 mg; 216 μmol) y catalizador de Wilkinson (20 mg; 21,6 μmol) en THF (7 ml) y MeOH (7 ml) se desgasificó por burbujeo de N_2 durante 10 min. La mezcla se hidrogenó a 5 bares de presión (500 kPa) a TA durante 16 h. La mezcla se desgasificó por burbujeo de N_2 durante 10 min y se añadió catalizador de Wilkinson (40 mg; 43,2 μmol). La mezcla se hidrogenó a 10 bares de presión (1000 kPa) a TA durante 16 h. La mezcla se desgasificó por burbujeo de N_2 durante 10 min y se añadió catalizador de Wilkinson (20 mg; 21,6 μmol). La mezcla se hidrogenó a 10 bares de presión (1000 kPa) a TA durante 16 h. La mezcla se filtró sobre celite® y el filtrado se concentró al vacío para dar 140 mg de un aceite verde. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 4 g Grace, gradiente de fase móvil: de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 a 80/20). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 60 mg de intermedio F6 (66% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.

Síntesis de compuesto final 58:

Una mezcla de F6 (76 mg; 0,182 mmol) y hierro (81 mg; 1,45 mmol) en ácido acético (4,2 ml) y agua (0,21 ml) se agitó a 80°C durante 6 h, después 100°C durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite® y el filtrado se evaporó al vacío. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 25 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ac. 97/3/0,3 a 85/15/1,5) para dar 21 mg de compuesto final 58 (34% de rendimiento).

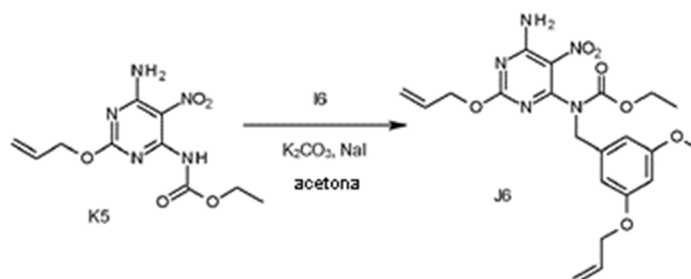
Esquema global en la preparación de productos finales: método 25



5 Síntesis de intermedio I6:

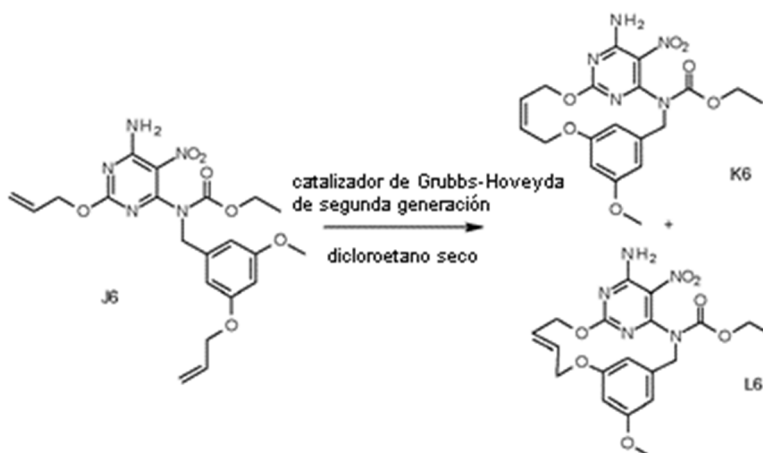
A una solución de G6 (21,11 g; 95,0 mmol) en THF (500 ml) a 0°C se añadió gota a gota hidruro de litio y aluminio bis(THF) (1 M en tolueno) (190 mmol; 190 ml). La solución se agitó durante 1 h 30 min a 0°C, y después a TA durante 1 h 30 min. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se inactivó por adición cuidadosa gota a gota de 7,5 ml de agua, después 7,5 ml de NaOH acuoso (5%) y finalmente 15 ml de agua. Después de 30 minutos de agitación adicional, la mezcla se filtró a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con EtOAc, el filtrado se evaporó al vacío para producir 19,64 g (99% de rendimiento) de intermedio H6 en forma de un aceite amarillo transparente.

Se añadió gota a gota SOCl_2 (73 ml; 1,01 mol) a una mezcla de H6 (19,6 g; 101 mmol) en CH_2Cl_2 (450 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 3 h. El disolvente se evaporó y el residuo se secó por destilación azeotrópica con tolueno (dos veces) para dar 23,6 g de un aceite pardo. El aceite pardo se disolvió en CH_2Cl_2 , se lavó con 2 x 100 ml de NaOH acuoso al 5%, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y se evaporó al vacío para producir 20,5 g de un aceite pardo. El crudo se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45 μm 450 g Matrex), fase móvil: gradiente de 50% de heptano, 50% de CH_2Cl_2 a 0% de heptano, 100% de CH_2Cl_2) para producir intermedio I6 (4,77 g; 22% de rendimiento) en forma de un aceite amarillo.



Síntesis de intermedio J6:

- 5 Se añadió I6 (2,7 g; 12,7 mmol) a una solución de K5 (3 g; 10,6 mmol), K_2CO_3 (2,93 g; 21,2 mmol) y NaI (1,59 g; 10,6 mmol) en acetona (180 ml), se agitó a 70°C durante 16 h. La reacción se combinó con otro lote (de 200 mg de K5). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido amarillo. El sólido se recogió en CH_2Cl_2 . El precipitado se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 4,14 g de un aceite amarillo. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Grace, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc 100/0 a 50/50).
- 10 Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 3,83 g de un aceite amarillo, que se volvió a purificar por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Grace, gradiente de fase móvil: de CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0 a 95/5). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 2,3 g (44% de rendimiento) de intermedio J6 en forma de un aceite amarillo.

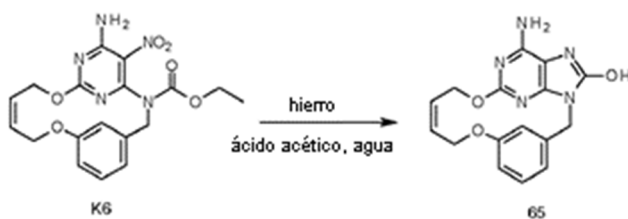


Síntesis de intermedios K6 y L6:

La reacción se realizó en 2 lotes.

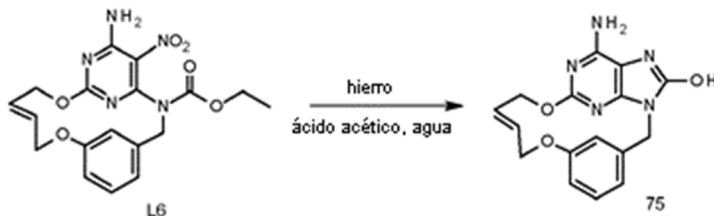
Procedimiento típico para un lote:

- Una solución de J6 (940 mg; 2,05 mmol) y clordiciclohexilborano (1 M en hexano) (409 μl ; 409 μmol) en dicloroetano seco (564 ml) se agitó a 80°C y en atmósfera de N_2 durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (85 mg; 136 μmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. Se añadió más catalizador (85 mg; 136 μmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 1 h. Se añadió de nuevo más catalizador (85 mg; 136 μmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. Los 2 lotes se combinaron, se añadió SiliaBond® diamina (eliminador de Ru de Silicycle®) (2,48 g; 3,97 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar 1,75 g de un aceite negro. Este lote se combinó con otro (escala de 0,48 mmol) para dar 2,03 g de un aceite negro. El aceite negro se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g Merck, gradiente de fase móvil: de CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0 a 98/2). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 70 mg de fracción 1 (intermedio K6, isómero Z), 160 mg de fracción 2 (mezcla de intermedios K6 y L6 (75/25)) y 116 mg de fracción 3 (mezcla de intermedios K6 y L6 (94/6)).
- La fracción 2 se purificó por SFC aquiral (fase estacionaria: AMINO 6 μm 150 x 21,2 mm, fase móvil: 85% de CO_2 , 15% de MeOH) para dar 45 mg de intermedio L6 (4% de rendimiento, isómero E) en forma de un aceite amarillo y 176 mg de intermedio K6 (16% de rendimiento, isómero Z) en forma de un sólido blanco (rendimiento global: 27%).



Síntesis de compuesto final 65:

- 5 Se añadió hierro (182 mg; 3,26 mmol) a una solución de K6 (176 mg; 0,408 mmol) en ácido acético (10 ml) y agua (480 μ l). La mezcla se agitó a 70°C durante 1 h y después se concentró al vacío a sequedad. Se añadió DMF, la mezcla se calentó y se filtró caliente a través de celite® y el celite® se aclaró con DMF. Se añadió SiliaBond® imidazol (5,63 g; 26,6 mmol) al filtrado y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite®, el celite® se aclaró con DMF y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió con ácido acético (1 ml), después se añadió agua y la mezcla se enfrió hasta 0°C, conduciendo a precipitación. El precipitado se filtró para dar un sólido blanquecino. El sólido se recogió en EtOH y se calentó a 80°C. La mezcla se dejó enfriar hasta TA y el precipitado se filtró para dar 50 mg de un sólido blanco. El sólido se secó al vacío durante una noche y después se solubilizó en DMF caliente y se añadió SiliaBond® imidazol (2 g; 2,32 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite®, el celite® se aclaró con DMF y el filtrado se concentró al vacío para dar 44 mg de compuesto final 65 (30% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

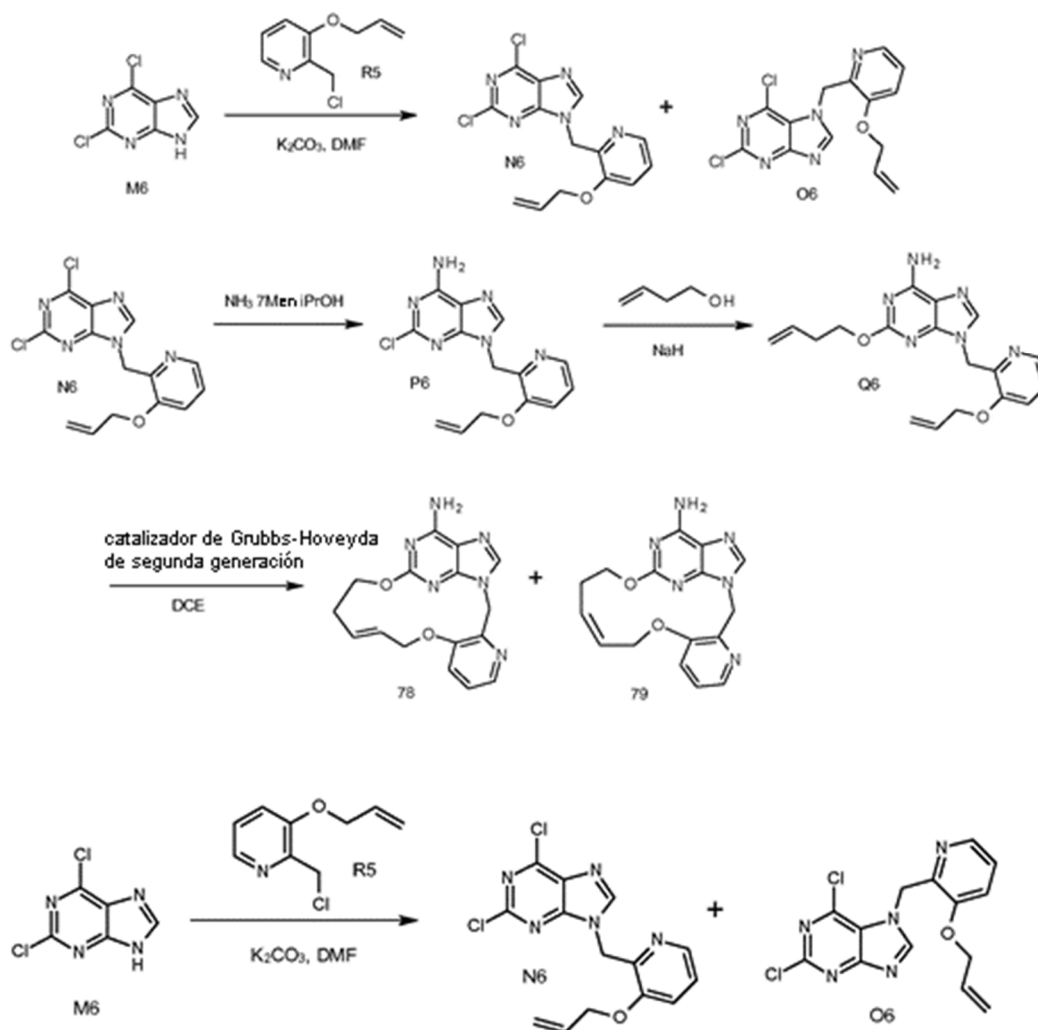


Síntesis de compuesto final 75:

- 20 El compuesto final 75 (11 mg, 30% de rendimiento) se obtuvo usando el procedimiento descrito para el compuesto final 65, partiendo de 45 mg de intermedio L6.

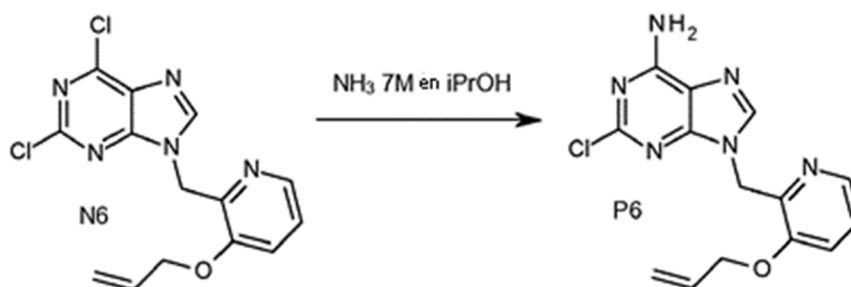
Esquema global en la preparación de productos finales: método 26

25



Síntesis de intermedios N6 y O6:

- 5 Se añadió gota a gota R5 (8,7 g; 47,6 mmol) en DMF (50 ml) durante 1 h a una mezcla de M6 (5 g; 26,5 mmol) y K_2CO_3 (14,6 g; 106 mmol) en DMF (50 ml) a TA y en atmósfera de N_2 . La mezcla se agitó a TA durante 72 h. La mezcla se evaporó y se añadió agua/EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (dos veces), se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se secaron al vacío para dar un sólido pardo. El sólido se purificó junto con otro lote (escala de 1 mmol) por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 150 g Merck, gradiente de fase móvil: de CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 2,11 g de intermedio N6 (24% de rendimiento) en forma de un sólido naranja y 2,64 g de una segunda fracción (mezcla de N6 y O6 (83/17)).

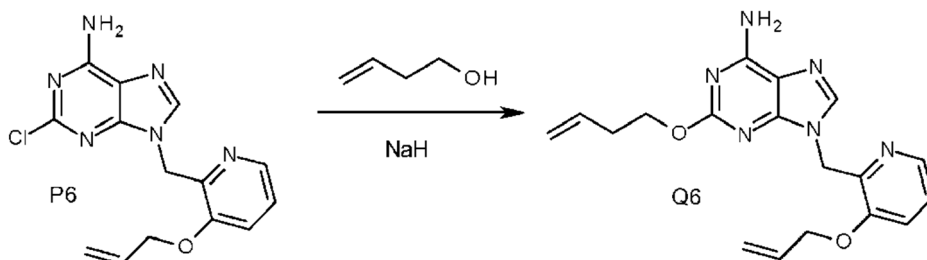


Síntesis de intermedio P6:

La reacción se realizó en Autoclave.

Una solución de N6 (1,9 g; 5,65 mmol) en NH_3 (7 M en isopropanol) (40 ml) se agitó a 120°C durante 16 h. La

mezcla se enfrió hasta TA y el precipitado se retiró por filtración. El precipitado se lavó con Et₂O y se secó al vacío para dar 1,42 g de intermedio P6 (79% de rendimiento) en forma de un sólido pardo.

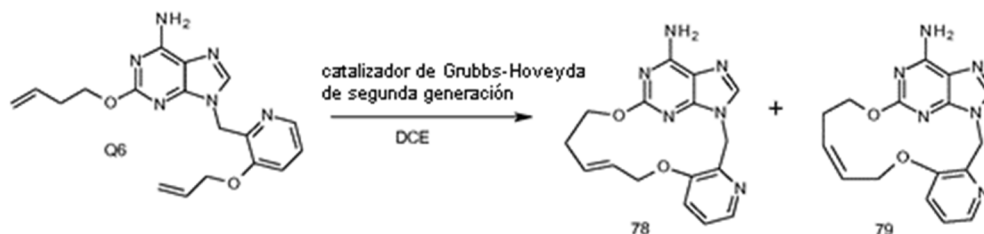


5

Síntesis de intermedio Q6:

Una solución de P6 (1,42 g; 4,48 mmol) y NaH (al 60% en aceite) (412 mg; 10,3 mmol) en 3-buten-1-ol (29 ml) se agitó a 90°C durante 16 h. El disolvente se retiró al vacío para dar un sólido pardo. El sólido se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 50 g Merck, fase móvil: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 1,26 g de un sólido pardo. El sólido se recogió en Et₂O conduciendo a precipitación, el precipitado se filtró y se secó al vacío para dar 920 mg de intermedio Q6 (58% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

10



15

Síntesis de compuestos finales 78 y 79:

Una solución de Q6 (460 mg; 1,31 mmol) y clorodiciclohexilborano (1 M en hexano) (261 µl; 261 µmol) en dicloroetano (430 ml) se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (82 mg; 131 µmol) y la mezcla se agitó en tubo sellado a 120°C durante 8 h. Se añadió clorodiciclohexilborano (1 M en hexano) (261 µl; 261 µmol) y la mezcla se agitó a 80°C en atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (82 mg; 131 µmol) y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h. Se añadió SiliaBond® DMT (3,48 g; 2,08 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar 640 mg de un sólido negro. El sólido se purificó junto con otro lote (escala de 1,3 mmol) por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g Grace, gradiente de fase móvil: de CH₂Cl₂/MeOH 100/0 a 90/10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío para dar 463 mg de un sólido pardo. El sólido se purificó por SFC aquiral (fase estacionaria: AMINO 6 µm 150 x 21,2 mm, fase móvil: 82% de CO₂, 18% de MeOH (0,3% de iPrNH₂)) para dar 36 mg de compuesto final 78 (isómero E, 4% de rendimiento) en forma de un sólido blanco y un precipitado. Este precipitado se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: sílice desnuda esférica 5 µm 150 x 30,0 mm, gradiente de fase móvil: de heptano/EtOAc/MeOH (10% de NH₃) 71/28/1 a 0/80/20) para dar 10 mg de compuesto final 79 (isómero Z, 1% de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

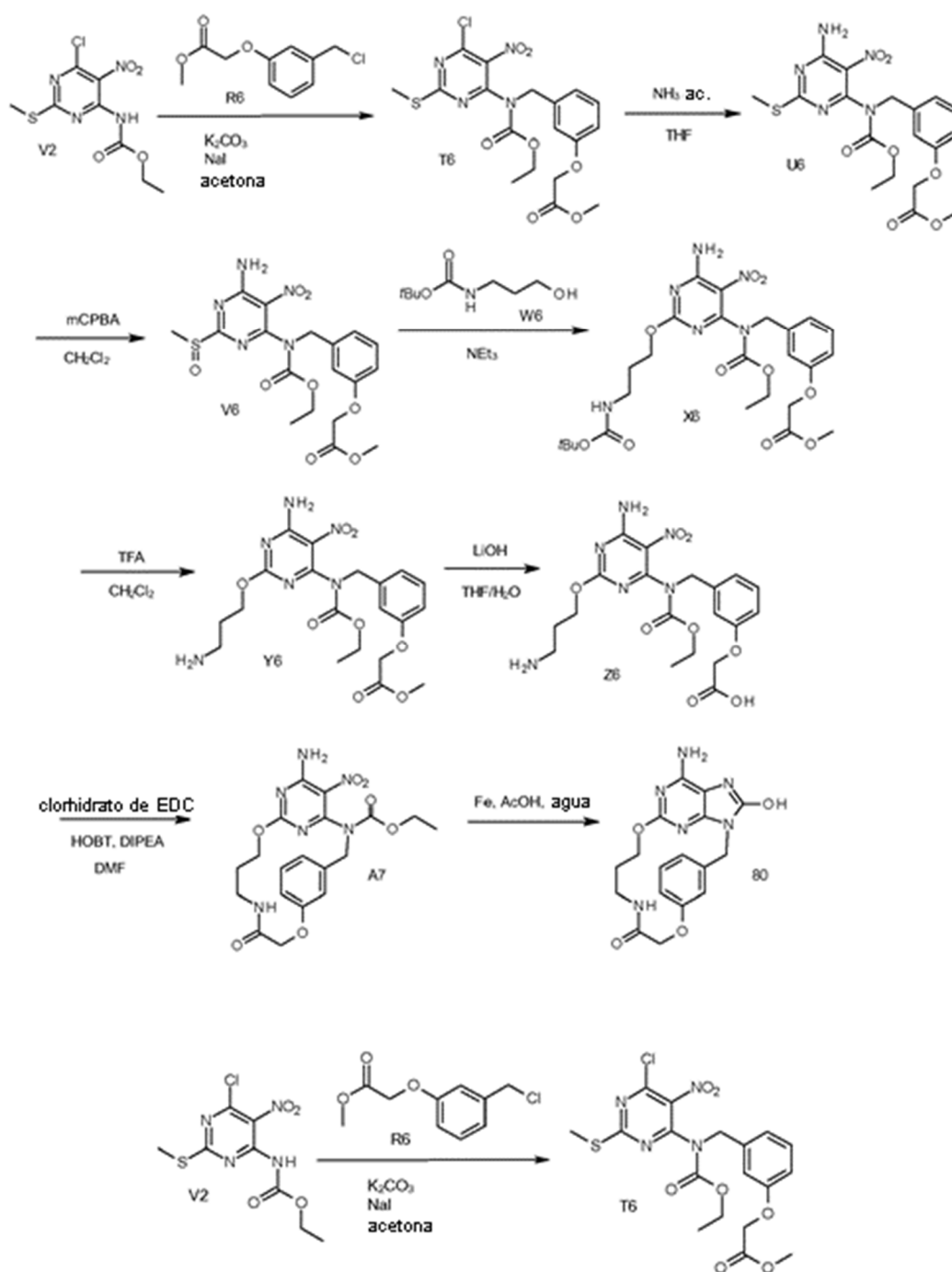
20

25

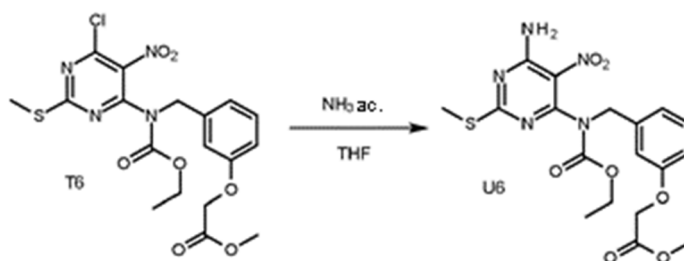
30

Esquema global en la preparación de productos finales: método 27

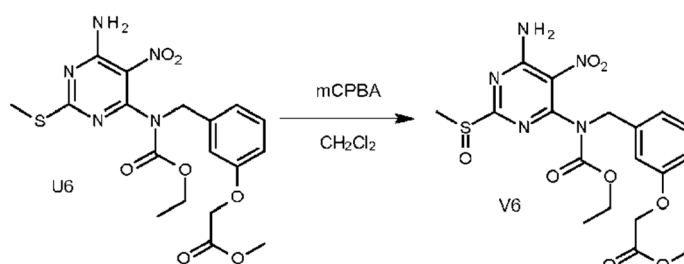
35

**Síntesis de intermedio T6:**

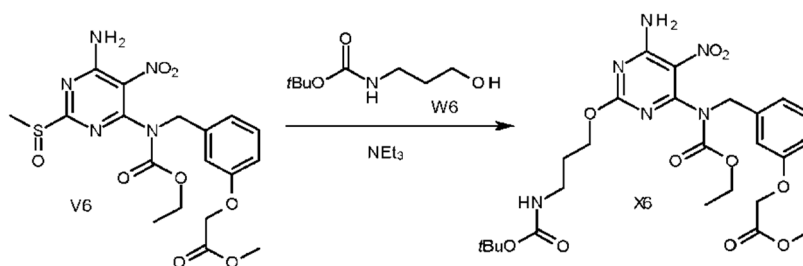
- 5 Una mezcla de V2 (7,04 g; 24,04 mmol), R6 (5,16 g; 24,04 mmol), K_2CO_3 (4,98 g; 36,06 mmol) y NaI (3,6 g; 24,04 mmol) en acetona (240 ml) se agitó a TA durante 24 h. El precipitado se retiró por filtración, se aclaró con acetona. El filtrado se evaporó para dar 18,7 g. El compuesto en bruto se disolvió en CH_2Cl_2 . El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró al vacío. El compuesto en bruto se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45 μm 450 g Matrex), fase móvil: 75% de heptano, 25% de AcOEt) para producir 7,4 g de intermedio T6 (65% de rendimiento).
- 10

**Síntesis de intermedio U6:**

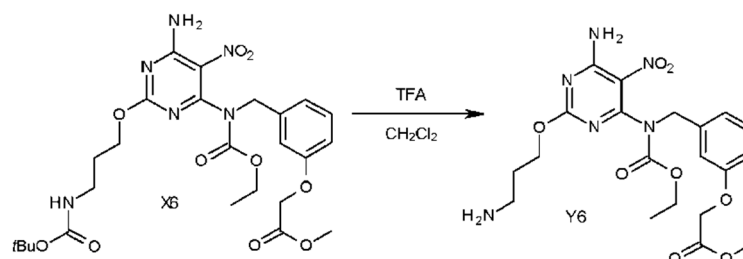
- 5 Una mezcla de T6 (7,25 g, 15,396 mmol) en solución acuosa de NH_3 (30%) (110 ml) y THF (110 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se concentró. El residuo se recogió con tolueno y se concentró (el proceso se repitió dos veces). El residuo se recogió con CH_2Cl_2 , se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente para dar 7,5 g de intermedio U6. El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

**Síntesis de intermedio V6:**

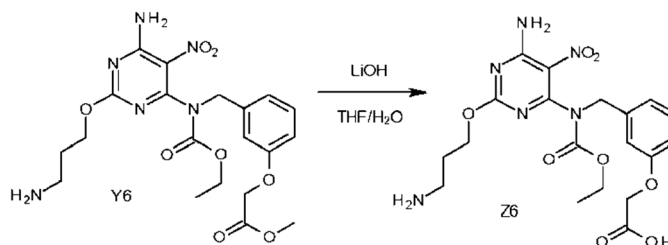
- 15 A 0°C, se añadió ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (1,36 g, 5,54 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml) a una mezcla de U6 (2,5 g, 5,54 mmol) en CH_2Cl_2 (25 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 equiv.) a la mezcla. Se separaron 2 capas y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida para producir 4,0 g de intermedio V6 en forma de un aceite amarillo que se usó directamente en la siguiente etapa.

**Síntesis de intermedio X6:**

- 25 Una mezcla de V6 (2,58 g, 5,52 mmol) y NEt_3 (1,53 ml, 11,04 mmol) en W6 (28 ml) se agitó a 100°C durante 2,5 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con HCl 0,5 N (6 veces), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por LC preparativa (fase estacionaria: SiOH irregular 20-45 μm 450 g Matrex), fase móvil: 98% de CH_2Cl_2 , 2% de *i*PrOH) para producir 1,3 g de intermedio X6 (41% de rendimiento).

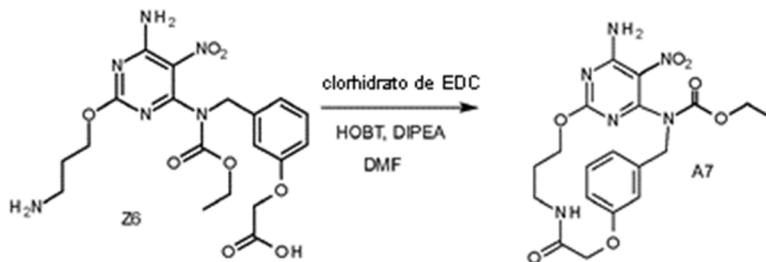
**Síntesis de intermedio Y6:**

A 0°C, se añadió gota a gota TFA (1,72 ml, 22,47 mmol) a una mezcla de X6 (1,30 g, 2,25 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. A 0°C, se añadió agua. La mezcla se basificó con K₂CO₃ al 10% en agua y se extrajo con CH₂Cl₂. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 1,1 g de intermedio Y6, que se usó directamente en la siguiente etapa.



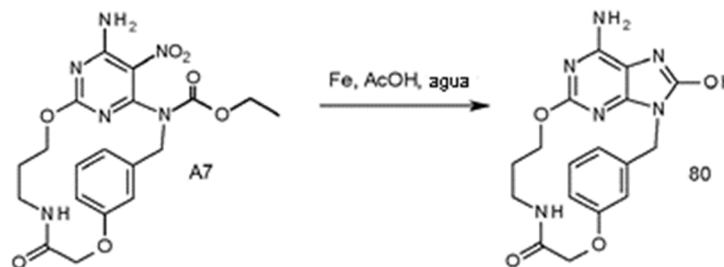
Síntesis de intermedio Z6:

A 0°C, se añadió LiOH monohidrato (289 mg, 6,89 mmol) a una mezcla de Y6 (1,1 g, 2,3 mmol) en THF/agua (50/50) (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. A 0°C, se añadió agua y la mezcla se acidificó con HCl 3 N hasta pH 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para producir 0,85 g de intermedio Z6 (80% de rendimiento).



Síntesis de intermedio A7:

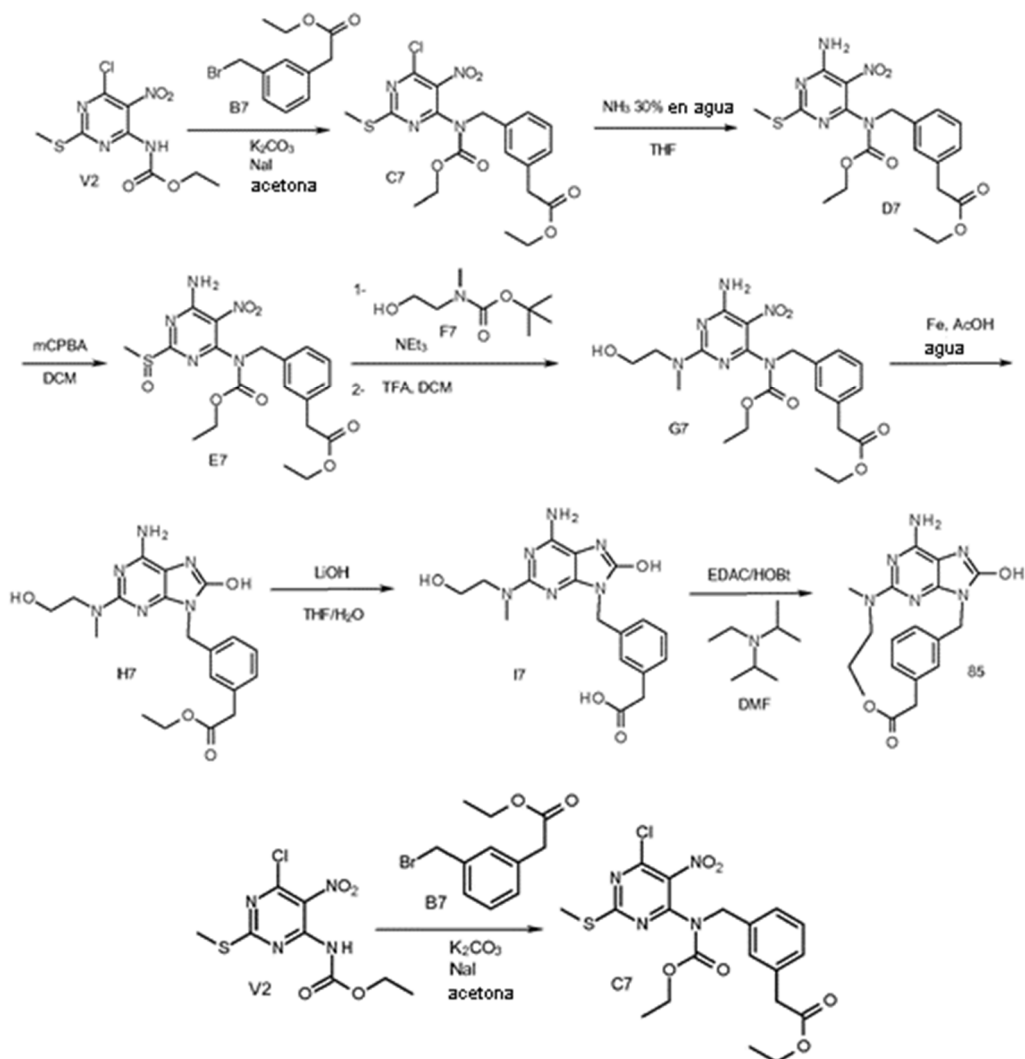
Se añadieron lentamente clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida (941 mg, 4,91 mmol) e hidroxibenzotriazol (663 mg, 4,91 mmol) a una mezcla de Z6 (760 mg, 1,64 mmol), diisopropiletilamina (1,41 ml, 8,18 mmol) en DMF (380 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 40 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 99/1/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para producir 0,61 g de intermedio A7 (84% de rendimiento).



Síntesis de compuesto final 80:

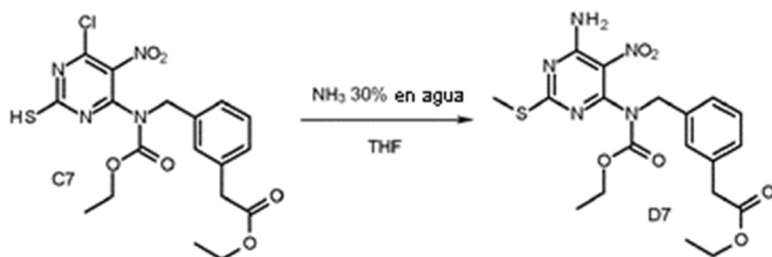
Se añadió hierro (1,4 g; 25,09 mmol) a una mezcla de A7 (560 mg; 1,25 mmol) en ácido acético (14,4 ml) y agua (1,47 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 6 h. La mezcla se filtró a través de celite®, se lavó con ácido acético, después el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se disolvió en DMF con 4 g de SiO₂ 60-200 µm y la suspensión resultante se evaporó a sequedad y se puso sobre la parte superior de una columna de 25 g de cromatografía. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 25 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad y después se recogieron con CH₃OH. El precipitado resultante se retiró por filtración y se secó para dar 152 mg de compuesto final 80 en forma de la base libre (33% de rendimiento). La sal clorhidrato se preparó con 10 equiv. de HCl 4 N en dioxano, que se añadió a la suspensión del compuesto en CH₃OH. El precipitado se agitó durante 1 h, se filtró, después se secó al vacío para producir 109 mg de compuesto final 80 en forma de una sal HCl.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 28



Síntesis de intermedio C7:

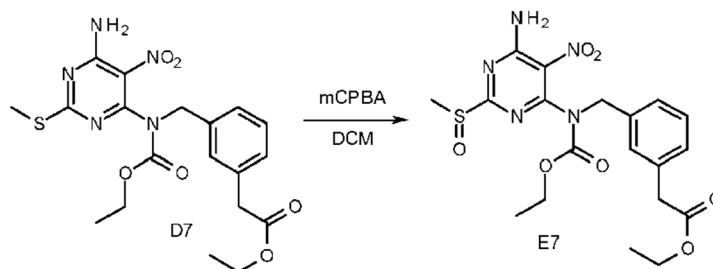
- Una mezcla de V2 (7,5 g; 25,6 mmol), B7 (7,25 g; 28,2 mmol), K_2CO_3 (8,85 g; 64 mmol) y NaI (3,85 g; 25,6 mmol) en acetona (220 ml) se agitó a TA durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite amarillo. El crudo se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 120 g Merck, gradiente de fase móvil: CH_2Cl_2 /heptano 70/30). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el disolvente se retiró al vacío. El producto se cristalizó en éter diisopropílico para dar 11,4 g de intermedio C7 (95% de rendimiento).



Síntesis de intermedio D7:

- Una solución de C7 (11,3 g; 24,1 mmol) y NH_3 (30% en H_2O) (170 ml) en THF (170 ml) se agitó a TA durante una noche. La mezcla de disolventes se retiró al vacío y el residuo se recogió por CH_2Cl_2 , se decantó, se secó sobre

MgSO₄ y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con éter diisopropílico y el precipitado se retiró por filtración y se secó al aire para dar 10,5 g de intermedio D7 (97% de rendimiento).

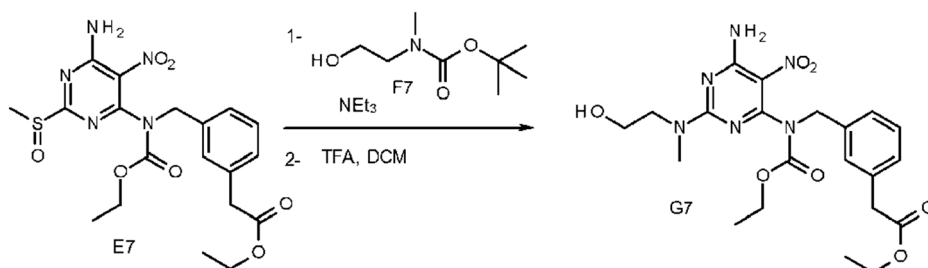


5

Síntesis de intermedio E7:

Se añadió en porciones ácido metacloroperbenzoico (6,33 g; 26 mmol) a una solución de D7 (10,5 g; 23,3 mmol) en CH₂Cl₂ (300 ml) a TA. La mezcla se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron una solución acuosa al 10% de Na₂S₂O₃ (4 equiv.) y una solución acuosa de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y el disolvente se retiró al vacío para dar 10,8 g de intermedio E7 (99% de rendimiento).

10



15

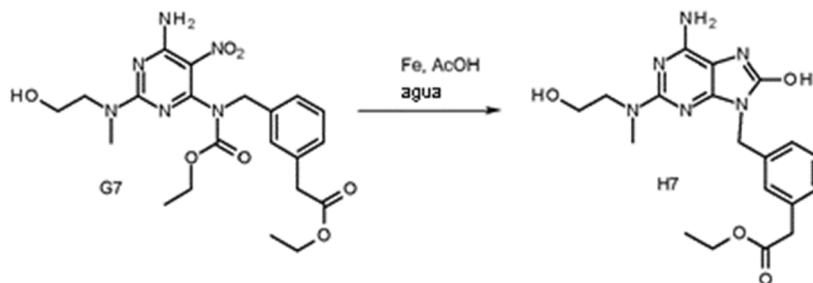
Síntesis de intermedio G7:

Se añadió en porciones E7 (3,5 g; 7,54 mmol) a una solución de NEt₃ (1,15 ml; 8,3 mmol) y F7 (13,2 g; 75,3 mmol) y la mezcla resultante se agitó a TA durante 16 h. Se añadieron agua y CH₂Cl₂, la capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g merck, (MeOH/CH₂Cl₂, 0,5/99,5) para producir intermedio G7a (3,6 g).

20

A una solución de G7a (3,6 g; 6,2 mmol) en CH₂Cl₂ (120 ml) se añadió ácido trifluoroacético (9,5 ml; 41,6 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agitó a TA durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂ y se trató con una solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se retiró el disolvente a presión reducida. El producto en bruto se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 40 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: de CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 98/2/0,1) para dar 1,7 g de intermedio G7 (57% de rendimiento).

25

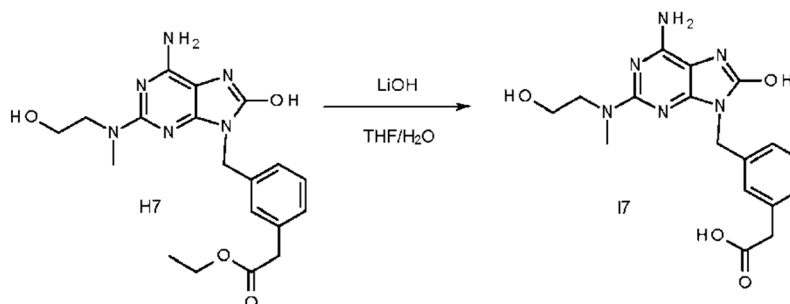


30

Síntesis de intermedio H7:

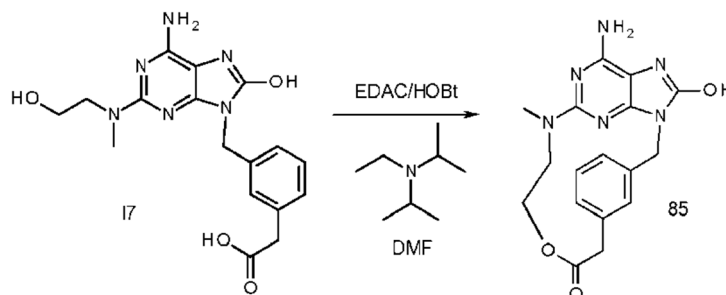
Se añadió hierro (2,8 g; 50,3 mmol) a una mezcla de G7 (4 g; 8,4 mmol) en ácido acético (12 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH₂Cl₂, se filtró a través de una capa de celite® y el filtrado se concentró al vacío. El compuesto en bruto se recogió con una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH (90/10) y se retiró por filtración un precipitado. El filtrado se purificó por LC preparativa (SiOH irregular 15-40 µm, 80 g Grace, fase móvil CH₂Cl₂/MeOH 98/2). El producto se cristalizó en éter diisopropílico para dar 2,1 g de intermedio H7 (62,5% de rendimiento).

35



Síntesis de intermedio I7:

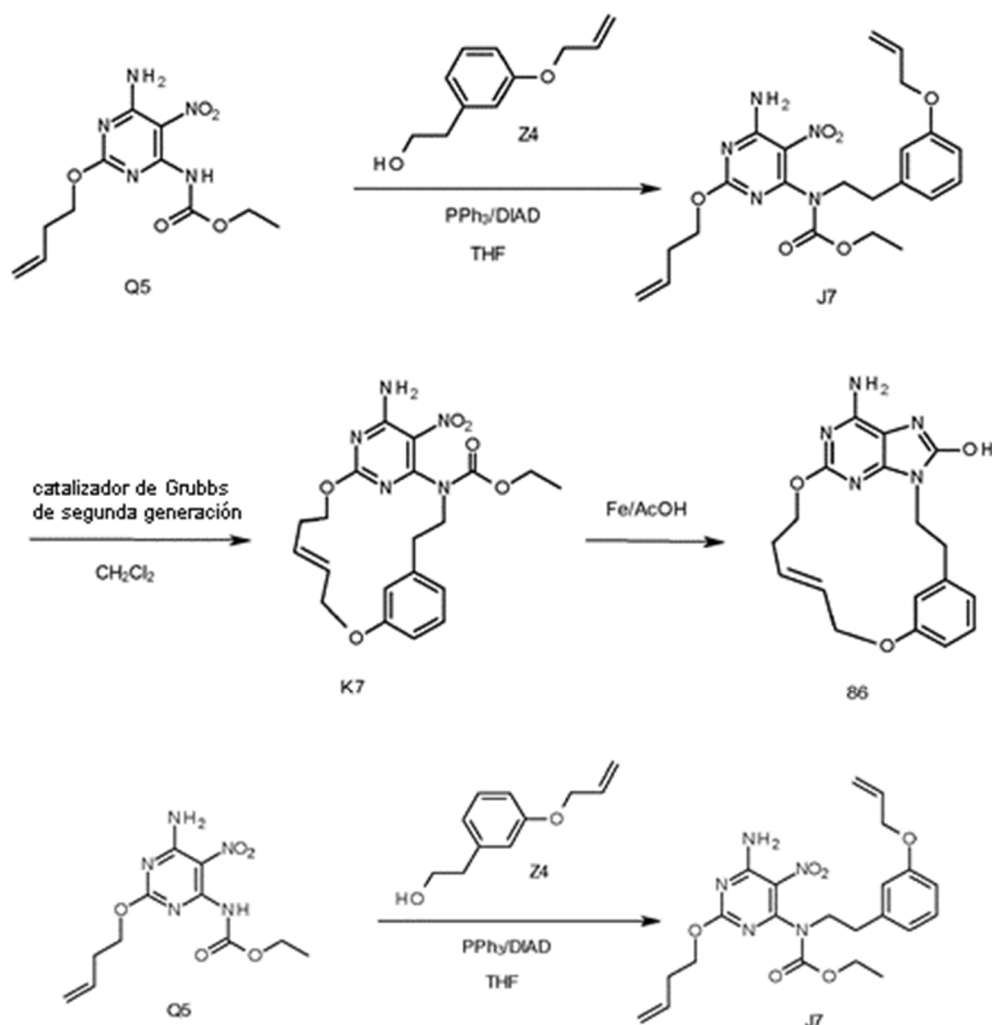
A 0°C, se añadió LiOH monohidrato (157 mg, 3,75 mmol) a una mezcla de H7 (0,5 g, 1,25 mmol) en THF/H₂O (50/50) (10 ml). La mezcla se agitó a TA durante 12 h. A 0°C, se añadió agua y la mezcla se acidificó con HCl 3 N hasta pH 2-3. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente para dar 460 mg de intermedio I7 (99% de rendimiento). El compuesto en bruto se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.



Síntesis de compuesto final 85:

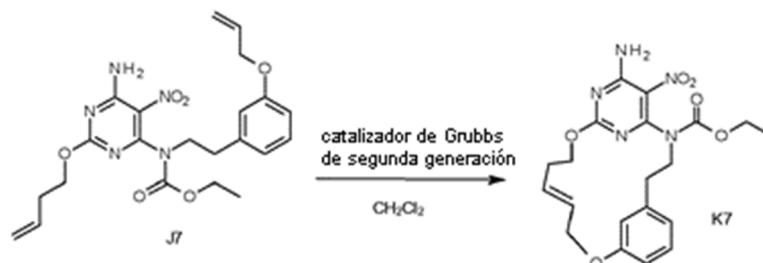
Se añadieron lentamente 3-(dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1 g, 1,5,3 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (720 mg, 5,3 mmol) a una mezcla de I7 (660 mg, 1,77 mmol), diisopropiletilamina (1,5 ml, 8,86 mmol) en DMF (400 ml). La mezcla se agitó a TA durante 24 h. El disolvente se evaporó a sequedad. El residuo se recogió con CH₂Cl₂ y se lavó con agua, después con salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 µm, 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 47 mg de compuesto final 85 (7,5% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 29



Síntesis de intermedio J7:

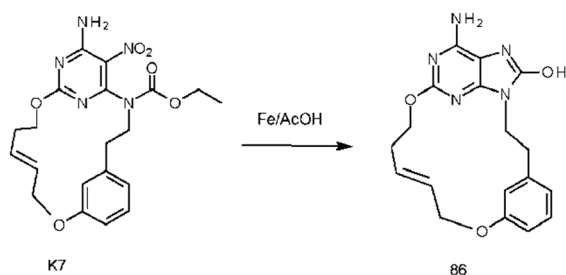
- 5 A 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (0,9 ml; 4,541 mmol) a una mezcla de Q5 (0,9 g; 3,028 mmol), Z4 (0,54 g; 3,028 mmol) y PPh₃ (1,19 g; 4,541 mmol) en THF (45 ml). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadieron EtOAc y agua. Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó el disolvente. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μ m, 120 g, heptano-EtOAc 85-15 a 70/30). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar intermedio J7 después de cristalización con éter diisopropílico (520 mg, 38% de rendimiento).
- 10



Síntesis de intermedio K7:

- 15 Se añadió catalizador de Grubbs de segunda generación (91 mg; 0,107 mmol) a una mezcla de J7 (0,488 g; 1,067 mmol) en CH₂Cl₂ (205 ml). La mezcla se agitó a TA durante 7 h. Después de 7 horas se añadió SiliaBond® DMT (1,42 g; 0,853 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante una noche. La reacción se filtró a través de una capa de celite®, se lavó con CH₂Cl₂ y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó junto con otro lote (escala de 0,12 mmol) por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μ m, 40 g, CH₂Cl₂/MeOH 99,75/0,25). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar fracción 1; que después se purificó por SFC aquiral (fase
- 20

estacionaria: Chiralpak IA 5 μm 250*20 mm), fase móvil: 70% de CO_2 , 30% de MeOH) para dar 240 mg de intermedio K7 (isómero E, 52% de rendimiento).



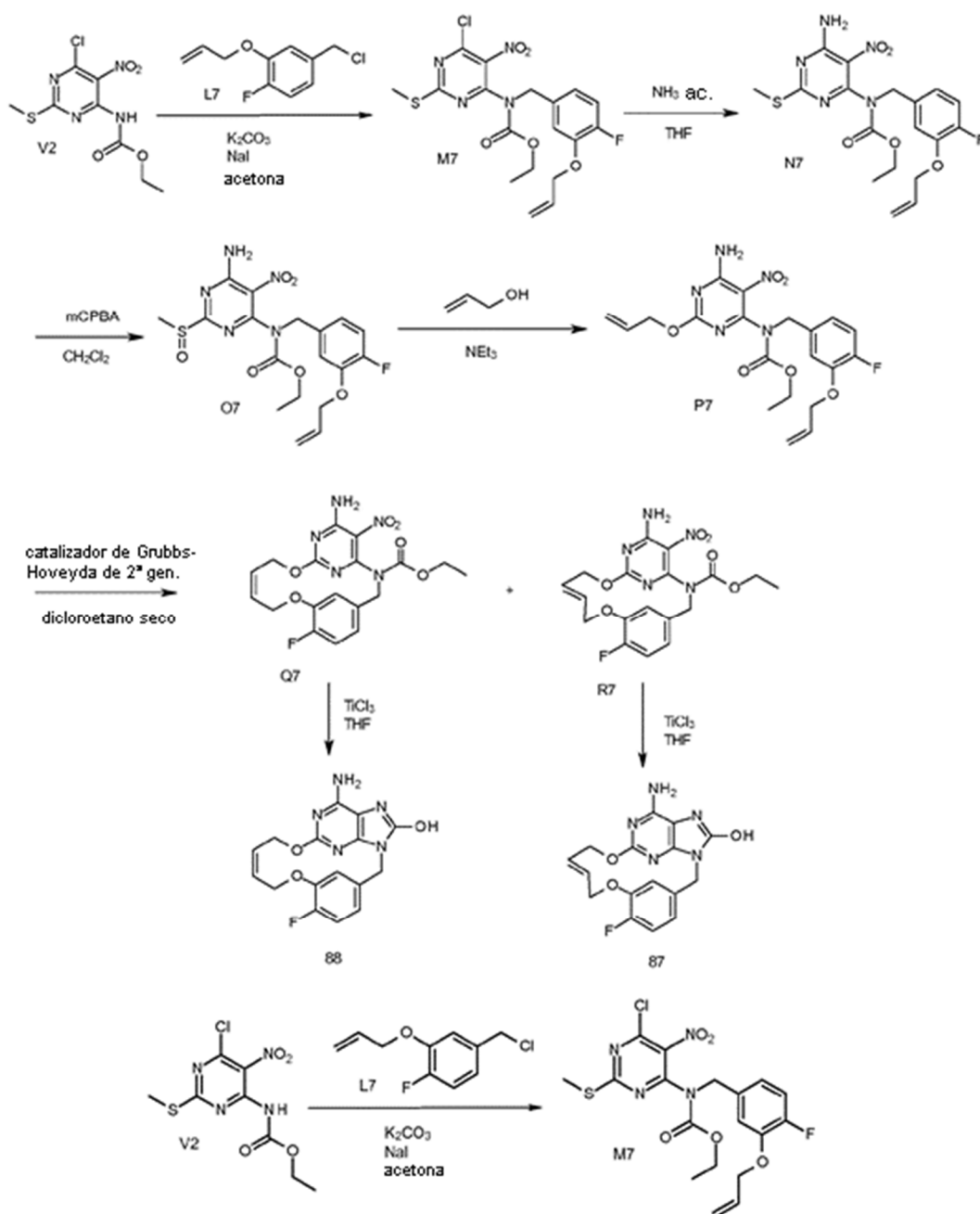
5

Síntesis de compuesto final 86:

Se añadió hierro (0,52 g; 9,315 mmol) a una mezcla de K7 (0,2 g; 0,466 mmol) en ácido acético (5,4 ml) y agua (550 μl). La mezcla se agitó a 50°C durante 5 h. La mezcla se filtró a través de celite®, se lavó con AcOH, y después el filtrado se concentró. El compuesto en bruto se disolvió en DMF con 5 g de SiO_2 60-200 μm y la suspensión resultante se evaporó a sequedad y se puso sobre la parte superior de una columna de 25 g de cromatografía. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5 a 90/10/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad. Este lote se cristalizó en CH_3OH , el precipitado se retiró por filtración, se secó al vacío a 90°C para dar compuesto final 86 (68 mg, 41% de rendimiento).

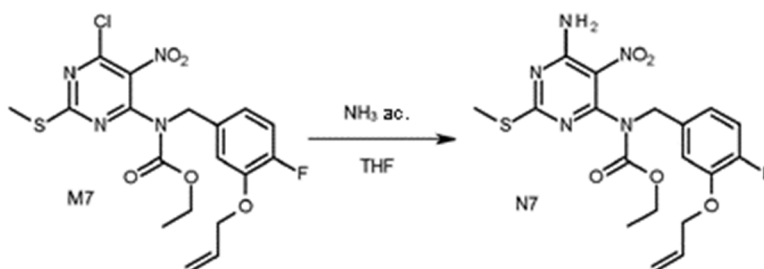
15

Esquema global en la preparación de productos finales: método 30

**Síntesis de intermedio M7:**

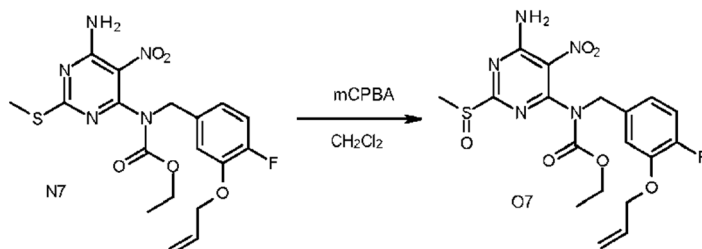
- 5 Una mezcla de V2 (10,0 g; 34,16 mmol), L7 (6,85 g; 34,16 mmol), NaI (5,12 g; 34,16 mmol) y K_2CO_3 (7,08 g; 51,24 mmol) en acetona (370 ml) se agitó a TA durante 24 h. El precipitado se retiró por filtración, se aclaró con acetona. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto en bruto se recogió con CH_2Cl_2 , el precipitado (intermedio residual V2) se retiró por filtración, se lavó con el mínimo de CH_2Cl_2 y el filtrado se concentró para dar 16,8 g de intermedio M7, que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

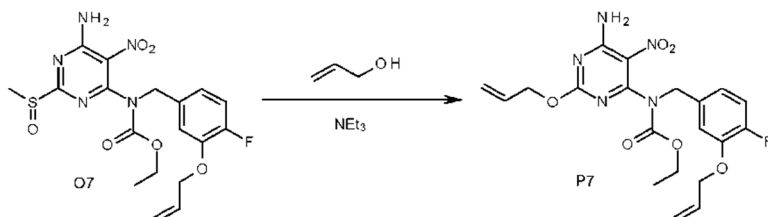


Síntesis de intermedio N7:

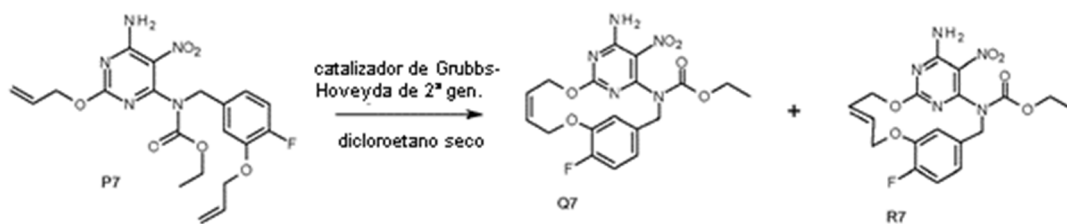
Una mezcla de M7 (16,8 g, 36,77 mmol) en NH_3 en agua (30%) (100 ml) y THF (100 ml) se agitó a TA durante 1 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se evaporó el disolvente para dar 15,7 g de intermedio N7 (98% de rendimiento).

**Síntesis de intermedio O7:**

A 0°C, se añadió ácido 3-cloroperoxibenzoico (8,8 g, 35,66 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) a una mezcla de N7 (15,6 g, 35,66 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2 equiv.) a la mezcla. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 , se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se retiró el disolvente a presión reducida para producir 16 g de intermedio O7 en forma de un aceite amarillo (99% de rendimiento).

**Síntesis de intermedio P7:**

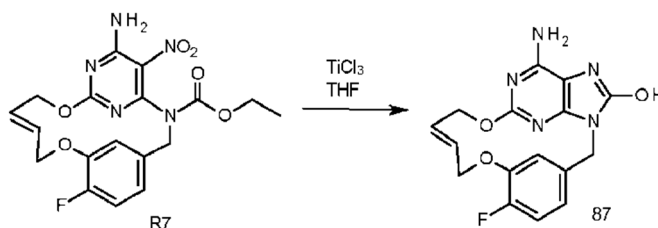
Una mezcla de O7 (8,0 g, 17,642 mmol) en alcohol alílico (90 ml) y NEt_3 (4,9 ml, 35,285 mmol) se agitó a 90°C durante 1 h. La mezcla se evaporó a sequedad y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 120 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 6,3 g de intermedio P7 (80% de rendimiento).

**Síntesis de intermedios Q7 y R7:**

El disolvente se desgasificó por burbujeo de N_2 a través del mismo. La reacción se dividió en 2 porciones iguales de 750 mg de P7:

Una solución de P7 (750 mg; 1,676 mmol) y clorodiciclohexilborano (1 M en hexano) (335 μl ; 0,335 mmol) en dicloroetano seco (330 ml) se agitó a 80°C y en atmósfera de N_2 durante 1 h. Se añadieron 0,033 equiv. de catalizador de Grubbs-Hoveyda de segunda generación (35 mg; 56 μmol) y la mezcla se agitó en tubo sellado a 120°C durante 1 h. Después, el tubo se abrió, se añadieron de nuevo 0,033 equiv. de catalizador (35 mg; 56 μmol) y la mezcla se agitó en tubo sellado a 120°C durante 1 h (la secuencia se repitió dos veces). Se añadió SiliaBond® DMT (1,72 g; 0,894 mmol) a la mezcla, que se agitó a TA durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de celite®, el celite® se lavó con CH_2Cl_2 y se evaporó el filtrado. El compuesto se recogió con CH_2Cl_2 , el precipitado se retiró por filtración (0,82 g, fracción 1). El filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 80 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 99,5/0,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad (0,11 g, fracción 2). Las fracciones 1 y 2 se combinaron (0,93 g) y se purificaron por SFC aquiral (fase

estacionaria: AMINO 6 μm 150 x 21,2 mm), fase móvil: 80% de CO_2 , 20% de MeOH) para dar 0,25 g de intermedio R7 (18% de rendimiento, isómero E) y 0,566 g de intermedio Q7 (40% de rendimiento, isómero Z).



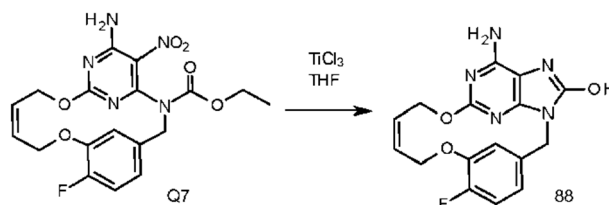
5

Síntesis de compuesto final 87:

A 0°C , se añadió gota a gota TiCl_3 (10,2 ml; 11,923 mmol) a una mezcla de R7 (250 mg; 0,596 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 4 h, después a TA durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se basificó con K_2CO_3 . La mezcla se filtró a través de una capa de celite®. El celite® se lavó con EtOAc/ CH_3OH 70/30. Las capas se decantaron y la capa orgánica se evaporó a sequedad. El compuesto en bruto se disolvió en DMF, después se añadieron 2 g de SiO_2 y la mezcla resultante se evaporó a sequedad. La purificación se realizó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (se deposita el sólido) (15-40 μm , 25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 20 mg de compuesto final 87 después de cristalización en CH_3CN (17% de rendimiento).

10

15



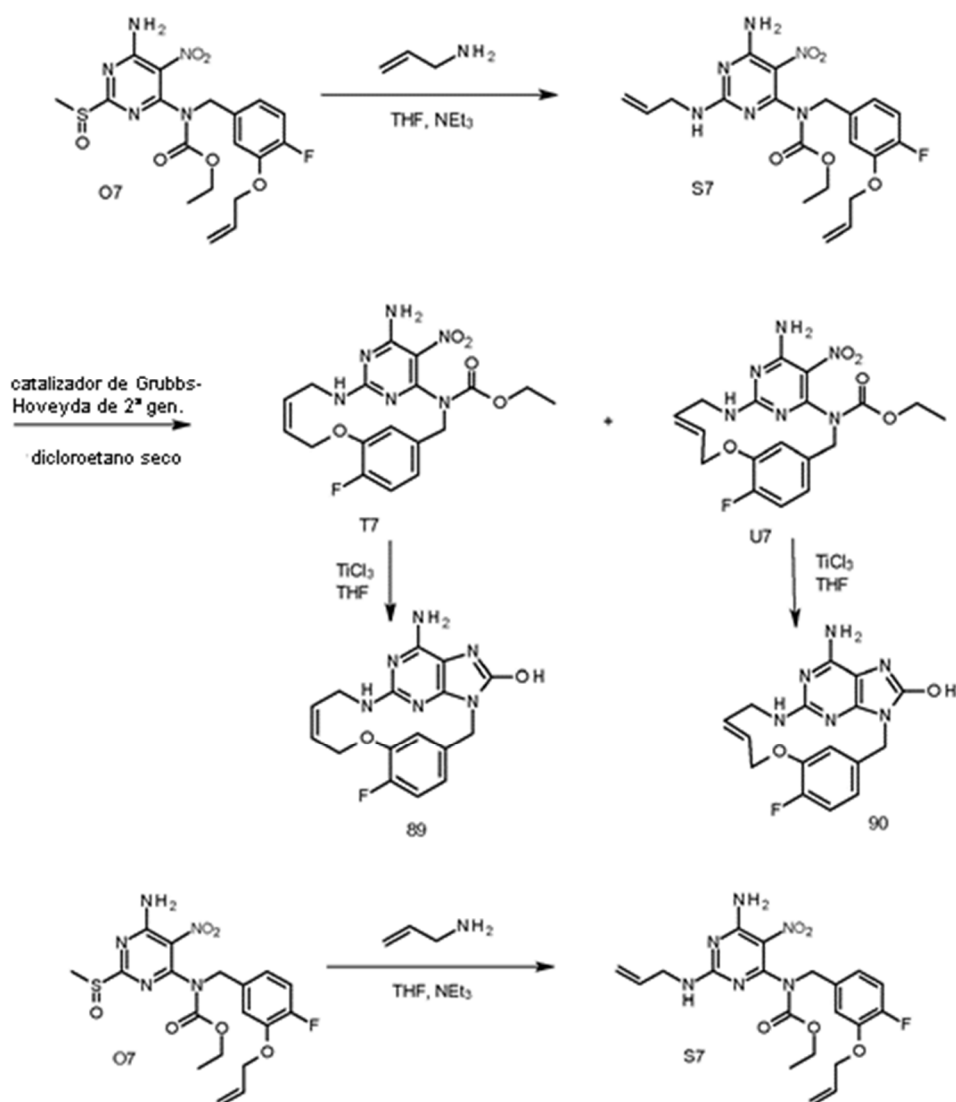
Síntesis de compuesto final 88:

20

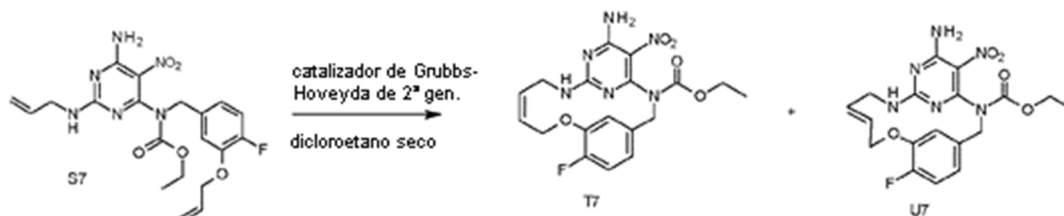
El compuesto final 88 se obtuvo del intermedio Q7 (250 mg, 0,596 mmol) con el procedimiento descrito para el compuesto final 87, produciendo 9 mg (4% de rendimiento).

Esquema global en la preparación de productos finales: método 31

25

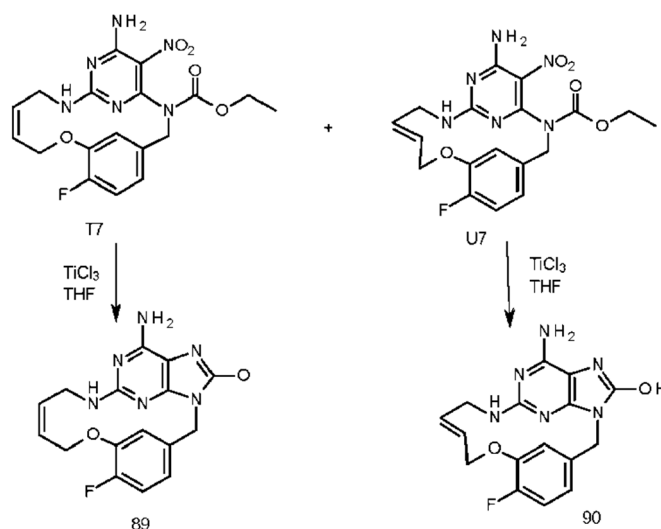
**Síntesis de intermedio S7:**

- 5 A 0°C, se añadió gota a gota alilamina (1,46 ml, 19,407 mmol) a una mezcla de Q7 (8,0 g, 17,642 mmol) y NEt3 (4,905 ml, 35,285 mmol) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a TA durante 3 h. Se añadieron agua y EtOAc. Las capas se decantaron. La mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO4, se filtró y se evaporó el disolvente. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μ m, 120 g, CH2Cl2/CH3OH/NH4OH: 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron a sequedad para dar 5,8 g de
- 10 intermedio S7 (74% de rendimiento).

**Síntesis de intermedios T7 y U7:**

15

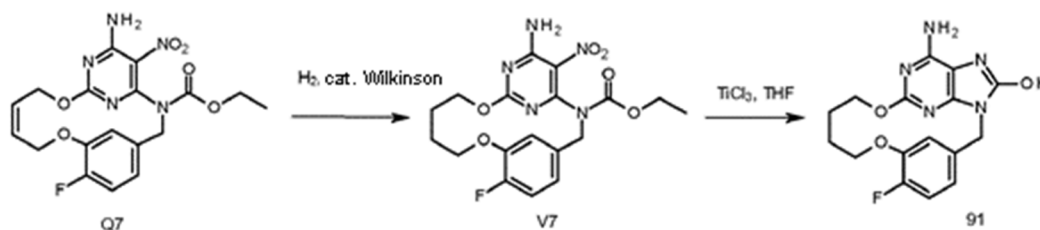
Los intermedios T7 y U7 se sintetizaron con el método descrito para los intermedios Q7 y R7.



Síntesis de compuestos finales 89 y 90:

- 5 Los compuestos finales 89 y 90 se sintetizaron con el método descrito para los compuestos finales 87 y 88.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 32



Síntesis de intermedio V7:

Una mezcla de Q7 (200 mg, 0,477 mmol) y catalizador de Wilkinson (88,2 mg, 0,0954 mmol) en THF/MeOH (50/50) (30 ml) se agitó a TA a 8 bares de presión (800 kPa) de H₂ durante 20 h. La mezcla se evaporó a sequedad para dar 0,30 g de intermedio V7 directamente usado en la siguiente etapa.

Síntesis de compuesto final 91:

El compuesto final 91 se sintetizó con el método descrito para los compuestos finales 87 y 88.

Métodos de LCMS:

Procedimiento general VDR2 (para los métodos V300xV30xx.olp)

La medición de LC se realizó usando un sistema de UPLC (cromatografía líquida ultra rendimiento) Acquity (Waters) que comprende una bomba binaria con desgasificador, un tomamuestras automático, un detector de serie de diodo (DAD) y una columna especificada en los métodos respectivos a continuación, la columna se mantiene a una temperatura de 40°C. El flujo de la columna se llevó hasta un detector de MS. El detector de MS estaba configurado con una fuente de ionización por electronebulización. El voltaje de la aguja capilar fue de 3 kV y la temperatura de la fuente se mantuvo a 130°C en el Quattro (espectrómetro de masas de triple cuadrupolo de Waters). Se usó nitrógeno como gas nebulizador. La adquisición de datos se realizó con un sistema de datos Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Método V3014V3001

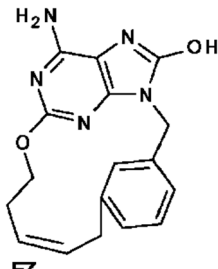
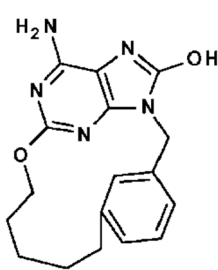
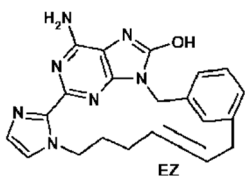
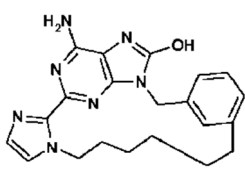
Además del procedimiento general VDR2: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna T3 (1,8 µm, 2,1 x 100 mm) Waters HSS (sílice de alta resistencia) con un caudal de 0,35 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 99% de A (mantenida durante 0,5 minutos) a 15% de A y 85% de B en 4,5 minutos, mantenida durante 2 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,5 min, mantenidas durante 1,5 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 µl. El voltaje de cono fue de 20 V para modo de ionización positiva y negativa. Los

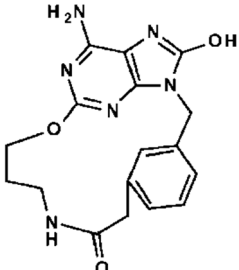
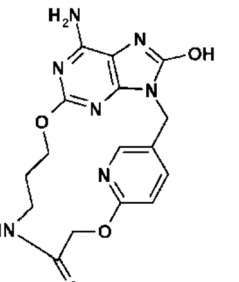
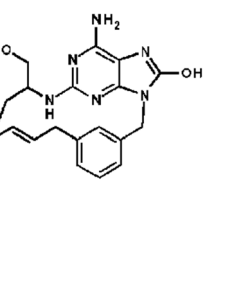
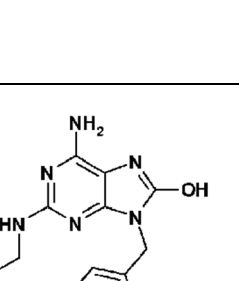
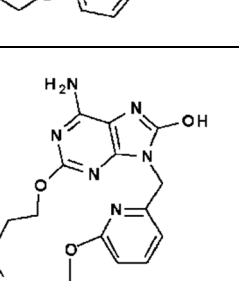
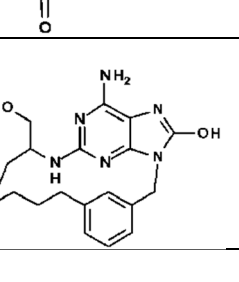
espectros de masas se adquirieron por exploración de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

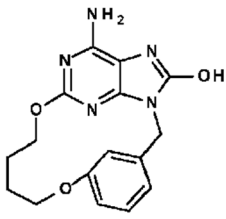
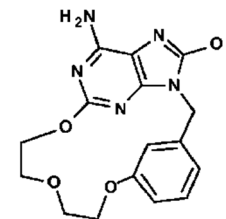
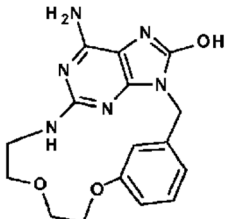
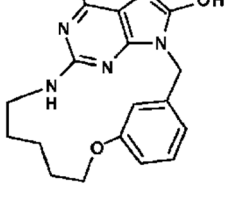
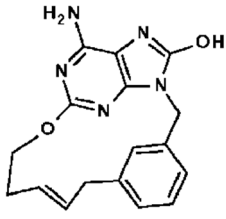
Método V3018V3001

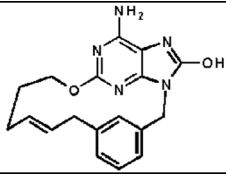
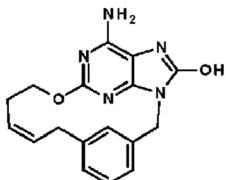
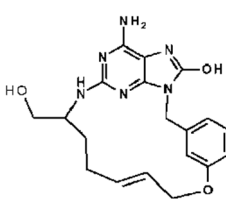
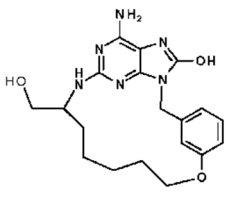
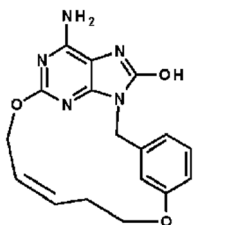
Además del procedimiento general VDR2: Se realizó UPLC en fase inversa en una columna C18 (1,7 μ m, 2,1 x 100 mm) Waters Acquity BEH (híbrido unido de etilsiloxano/sílice) con un caudal de 0,343 ml/min. Se emplearon dos fases móviles (fase móvil A: 95% de acetato amónico 7 mM/5% de acetonitrilo; fase móvil B: 100% de acetonitrilo) para ejecutar una condición de gradiente de 84,2% de A y 15,8% de B (mantenida durante 0,49 minutos) a 10,5% de A y 89,5% de B en 2,18 minutos, mantenida durante 1,94 min y de nuevo a las condiciones iniciales en 0,73 min, mantenidas durante 0,73 minutos. Se usó un volumen de inyección de 2 μ l. El voltaje de cono fue de 20 V para modo de ionización positiva y negativa. Los espectros de masas se adquirieron por exploración de 100 a 1000 en 0,2 segundos usando un retardo entre exploraciones de 0,1 segundos.

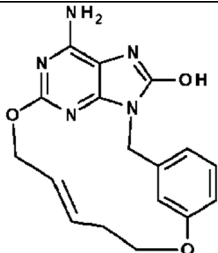
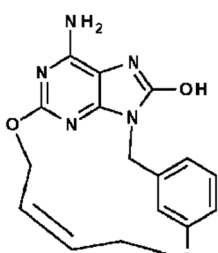
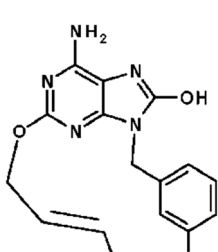
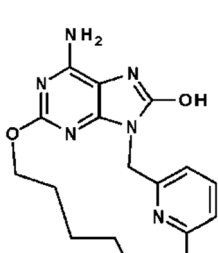
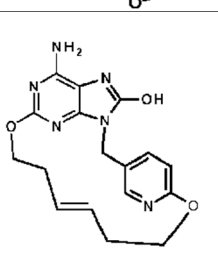
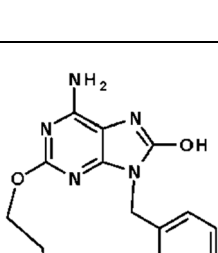
Tabla 1. Compuestos de fórmula (I).

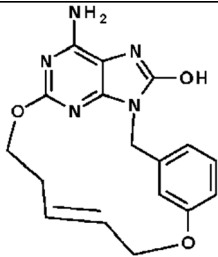
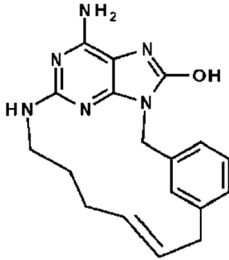
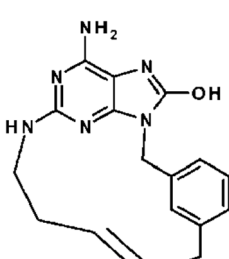
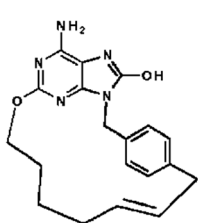
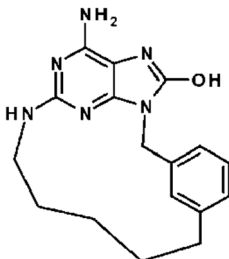
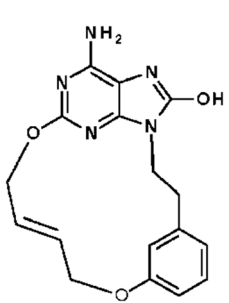
N.º	ESTRUCTURA	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de ret. de LCMS, método	Método de síntesis	RMN
1		323,1	324	2,52, V3018V3001	Método 1	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9,91 (s, 1H), 8,00 - 8,11 (m, 1H), 7,04 - 7,24 (m, 3H), 6,43 (s, 2H), 5,36 - 5,77 (m, 2H), 4,82 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,63 - 4,69 (m, 1H), 4,45 - 4,57 (m, 1H), 3,17 - 3,32 (m, 2H), 2,34 - 2,43 (m, 2H)
2		325,2	326	2,62, V3018V3001	Método 2	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9,93 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,04 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,15 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,60 - 2,69 (m, 2H), 1,68 (s, 2H), 1,18 - 1,34 (m, 4H)
3		387,2	388	2,47, V3018V3001	Método 3	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 9,91 - 10,50 (m, 1H), 6,91 - 7,37 (m, 6H), 6,57 - 6,70 (m, 2H), 5,21 - 5,54 (m, 2H), 4,82 - 4,92 (m, 2H), 4,11 - 4,30 (m, 2H), 3,18 - 3,32 (m, 2H), 2,03 - 2,23 (m, 2H), 1,60 - 1,90 (m, 2H)
4		389,2	390	2,57, V3018V3001	Método 4	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 11,25 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,04 - 7,31 (m, 6H), 4,98 (s, 2H), 4,41 - 4,49 (m, 2H), 2,58 - 2,65 (m, 2H), 1,62 - 1,72 (m, 2H), 1,52 - 1,61 (m, 2H), 1,13 - 1,25 (m, 2H), 0,99 - 1,11 (m, 2H)
5		354,1	355	2,52, V3014V3001	Método 5	¹ H RMN (500MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm) 10,40 - 10,67 (m, 1H), 8,25 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,83 - 7,27 (m, 5H), 4,79 (s,

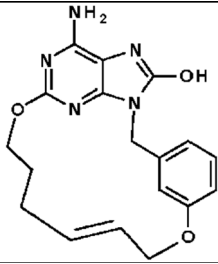
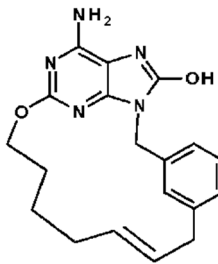
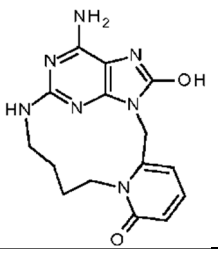
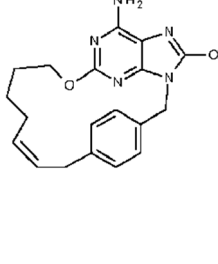
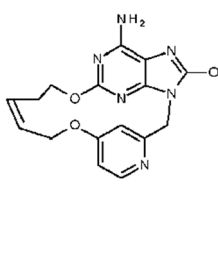
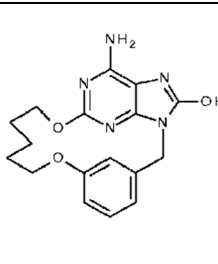
						2H), 4,53 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,36 (s, 2H), 3,03 - 3,13 (m, 2H), 1,66 (s, 2H)
6		371,1	372	2,40, V3014V3001	Método 6	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,42 (s a, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,59 (t, $J = 4,80$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 2,02, 8,59$ Hz, 1H), 6,83 - 7,32 (m, 2H), 6,80 (d, $J = 8,59$ Hz, 1H), 4,86 (s a, 2H), 4,67 (s a, 2H), 3,70 (s a, 2H), 3,09 (s a, 2H), 1,72 - 1,82 (m, 2H)
7		366,2	367	2,25, V3018V3001	Método 7	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,53 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,13 - 7,22 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 7,25$ Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,68 (d, $J = 10,09$ Hz, 1H), 5,38 - 5,47 (m, 1H), 5,20 - 5,30 (m, 1H), 4,77 (d, 1H), 4,66 (d, 1H), 4,57 (t, 1H), 4,25 - 4,36 (m, 1H), 3,39 - 3,47 (m, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,18 - 3,30 (m, 2H), 2,05 - 2,18 (m, 2H), 1,70 - 1,80 (m, 1H), 1,40 - 1,51 (m, 1H)
8		326,1	327	2,26, V3018V3001	Método 8	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,64 (s a, 1H), 9,36 (s, 1H), 7,08 (t, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 7,70$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,62 (dd, $J = 1,73, 7,70$ Hz, 1H), 6,06 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,39 (t, $J = 6,46$ Hz, 4H), 1,76 - 1,92 (m, 4H)
9		371,1	372	2,49, V3014V3001	Método 9	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10,00 (s a, 1H), 7,97 (t, $J = 5,83$ Hz, 1H), 7,68 (t, $J = 7,72$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,39 (s, 2H), 4,65 - 4,94 (m, 4H), 4,20 (t, $J = 7,72$ Hz, 2H), 2,96 - 3,12 (m, 2H), 1,50 - 1,73 (m, 2H)
10		368,2	369	2,33, V3018V3001	Método 10	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,61 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,15 - 7,26 (m, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 7,25$ Hz, 1H), 5,92 (s, 2H), 5,56 (d, $J = 10,09$ Hz, 1H), 4,95

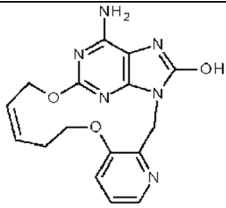
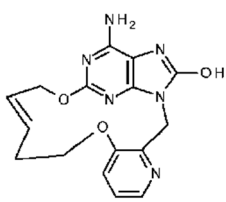
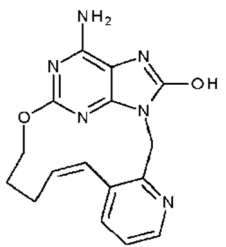
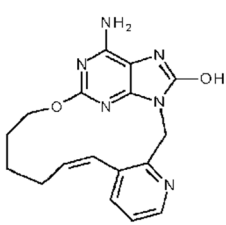
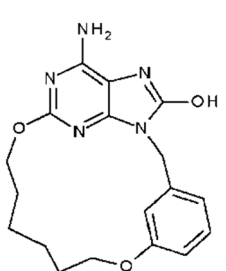
						(d, $J = 14,50$ Hz, 1H), 4,47 - 4,63 (m, 2H), 4,06 - 4,23 (m, 1H), 3,34 - 3,39 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H), 2,55 - 2,68 (m, 2H), 1,67 - 1,84 (m, 1H), 1,46 - 1,61 (m, 1H), 1,22 - 1,45 (m, 5H), 0,97 - 1,14 (m, 1H)
11		327,1	328	2,23, V3018V3001	Método 11	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,93 (s a, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,15 (t, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,66 - 6,77 (m, 1H), 6,39 (s a, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,57 (t, $J = 5,99$ Hz, 2H), 4,27 (t, $J = 6,62$ Hz, 2H), 1,44 - 1,73 (m, 4H)
12		343,1	344	2,12, V3018V3001	Método 12	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,93 (s a, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,16 (t, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,78 (dd, $J = 1,89, 7,88$ Hz, 1H), 6,43 (s a, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (t, $J = 4,57$ Hz, 2H), 3,99 - 4,07 (m, 2H), 3,59 (td, $J = 4,57, 12,14$ Hz, 4H)
13		342,1	343	1,97, V3018V3001	Método 8	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,75 (s a, 1H), 9,36 (s a, 1H), 7,09 (t, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,62 (d, $J = 7,88$ Hz, 1H), 6,16 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 3,45 - 3,69 (m, 8H)
14		340,2	341	2,37, V3018V3001	Método 12	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,65 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,19 (t, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,72$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 1,89, 7,72$ Hz, 1H), 6,10 (t, $J = 6,31$ Hz, 1H), 5,99 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,87 - 3,99 (m, 2H), 3,42 (c, $J = 6,31$ Hz, 2H), 1,60 - 1,78 (m, 2H), 1,39 - 1,50 (m, 2H), 1,29 - 1,39 (m, 2H)
15		323,1	324	2,49, V3018V3001	Método 14	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,76 - 10,25 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 6,95 - 7,29 (m, 3H), 6,44 (s, 2H), 5,57 - 5,81 (m, 1H), 5,29 - 5,54 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,66 (s a, 2H), 3,20 (d, $J = 6,31$ Hz, 2H), 2,39 (s a, 2H)
16		337,2	338	2,65, V3018V3001	Método 13	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,95 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 6,94 - 7,39 (m, 3H), 6,39 (s, 2H), 5,14 - 5,62 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,54 (s, 2H), 1,59 -

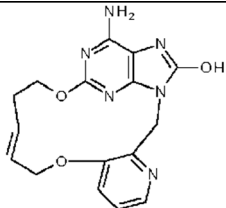
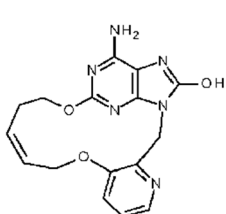
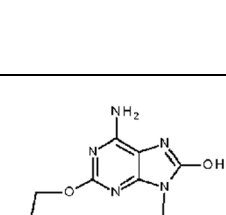
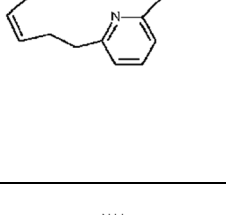
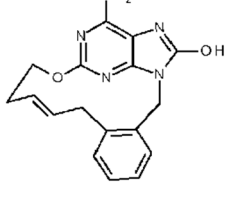
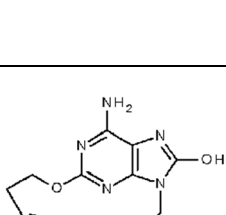
						2,31 (m, 5H), 1,23 (s a, 1H)
17		323,1	324	2,51, V3018V3001	Método 14	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s a, 1H), 8,03 (s a, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 1H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 6,43 (s a, 2H), 5,68 - 5,77 (m, 1H), 5,47 - 5,57 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,43 - 4,53 (m, 2H), 3,28 - 3,32 (s a, 2H), 2,34 - 2,42 (m, 2H)
18		382,2	383	2,13, V3018V3001	Método 15	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,62 (s, 1H), 7,17 (t, J = 8,20 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,99 (d, J = 8,20 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,89, 8,20 Hz, 1H), 5,91 (s, 2H), 5,71 (dt, J = 6,50, 15,76 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 5,50 (dt, J = 4,89, 15,76 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 9,77 Hz, 1H), 4,48 - 4,73 (m, 4H), 4,09 - 4,23 (m, 1H), 3,38 - 3,48 (m, 2H), 1,97 - 2,08 (m, 2H), 1,62 - 1,75 (m, 1H), 1,29 - 1,40 (m, 1H)
19		384,2	385	2,19, V3018V3001	Método 10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,64 (s, 1H), 7,16 - 7,23 (m, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,01 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1,73, 8,04 Hz, 1H), 5,95 (s, 2H), 5,64 (d, J = 9,14 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 14,19 Hz, 1H), 4,52 - 4,67 (m, 2H), 4,03 - 4,16 (m, 2H), 3,91 - 4,03 (m, 1H), 3,37 - 3,50 (m, 2H), 1,24 - 1,68 (m, 8H)
20		339,1	340	2,37, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,99 (s a, 1H), 7,57 (s a, 1H), 7,21 (t, J = 7,70 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,70 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 1,58, 7,70 Hz, 1H), 6,49 (s a, 2H), 5,74 - 5,85 (m, 1H), 5,59 - 5,69 (m, 1H), 5,13 (d, J = 7,57 Hz, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,90 - 4,02 (m, 2H), 2,45 - 2,50 (m, 2H)
21		339,1	340	2,32, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s a, 1H), 7,15 - 7,25 (m, 2H), 6,92 (d, J = 7,57 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 1,73, 7,57 Hz, 1H), 6,44 (s a, 2H), 5,76 (dt, J = 7,00, 15,61 Hz, 1H), 5,46 (dt, J = 5,12,

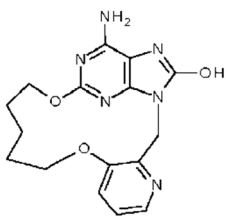
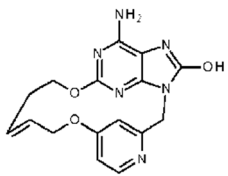
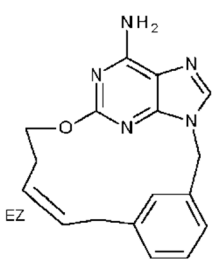
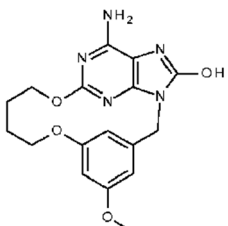
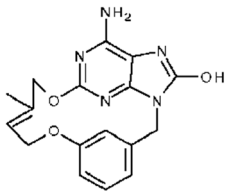
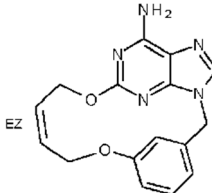
						15,61 Hz, 1H), 4,76 - 4,84 (m, 4H), 4,05 - 4,13 (m, 2H), 2,27 - 2,38 (m, 2H)
22		325,1	326	2,19, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,25 (s a, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,54 (s a, 2H), 5,30 - 5,48 (m, 2H), 5,12 (s a, 2H), 4,81 (s a, 2H), 4,76 (s a, 2H)
23		325,1	326	2,15, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,96 (s a, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 1,73, 7,25 Hz, 1H), 6,44 (s a, 2H), 5,61 - 5,77 (m, 2H), 4,78 (s, 4H), 4,56 (d, J = 4,73 Hz, 2H)
24		342,1	343	1,75, V3018V3001	Método 17	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s a, 1H), 7,73 (t, J = 7,57 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 7,57, 13,24 Hz, 2H), 6,37 (s a, 2H), 4,99 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,21 (t, J = 7,25 Hz, 2H), 3,61 (t, J = 5,83 Hz, 2H), 1,38 - 1,56 (m, 4H)
25		354,1	355	2,2, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s a, 1H), 8,19 (d, J = 2,53 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 2,02, 8,59 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 8,59 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 5,17 - 5,25 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,67 (s a, 2H), 3,80 - 3,89 (m, 2H), 2,25 - 2,37 (m, 2H), 1,83 - 1,91 (m, 2H)
26		339,1	340	2,37, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,84 (s a, 1H), 7,28 (d, J = 1,26 Hz, 1H), 7,16 - 7,24 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,25 Hz, 1H), 6,76 - 6,82 (m, 1H), 6,46 (s a, 2H), 5,38 - 5,50 (m, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (d, J = 3,78 Hz, 2H), 4,57 (t, J = 7,57 Hz, 2H), 2,43 - 2,53 (m, 2H)
27		339,1	340	2,35, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 7,25 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,93 (d,

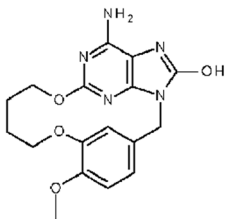
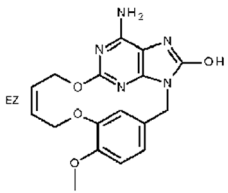
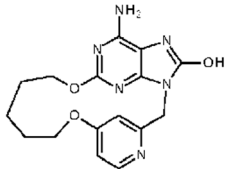
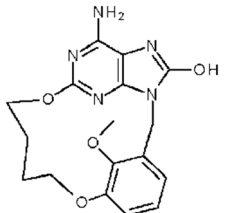
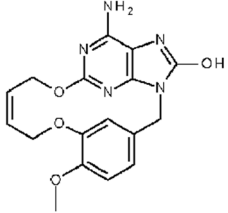
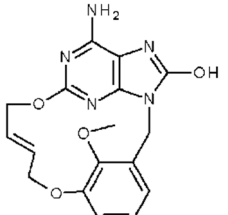
						$J = 7,25 \text{ Hz, 1H}$), 6,75 (d, $J = 7,25 \text{ Hz, 1H}$), 6,52 (s a, 2H), 5,43 - 5,56 (m, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,56 - 4,62 (m, 2H), 4,42 - 4,47 (m, 2H), 2,32 - 2,39 (m, 2H)
28		336,2	337	2,59, V3018V3001	Método 7	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,57 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,12 - 7,24 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 7,25 \text{ Hz, 1H}$), 5,80 - 5,99 (m, 3H), 5,44 - 5,52 (m, 1H), 5,31 - 5,39 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,46 - 3,54 (m, 2H), 3,27 - 3,40 (m, 2H), 1,97 - 2,16 (m, 2H), 1,57 (s a, 2H)
29		322,2	323	2,45, V3018V3001	Método 7	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,54 (s a, 1H), 8,19 (s a, 1H), 6,97 - 7,24 (m, 3H), 6,27 (s a, 1H), 5,92 (s a, 2H), 5,56 - 5,68 (m, 1H), 5,44 - 5,56 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,25 - 3,78 (m, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 2H), 2,12 - 2,24 (m, 2H)
30		351,2	352	2,75, V3018V3001	Método 14	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,09 (s a, 1H), 7,05 (s, 4H), 6,37 (s a, 2H), 5,60 - 5,73 (m, 1H), 4,83 - 4,96 (m, 3H), 3,67 - 3,72 (m, 2H), 3,12 - 3,17 (m, 2H), 1,91 (s a, 2H), 1,03 - 1,19 (m, 4H)
31		324,2	325	2,52, V3018V3001	Método 10	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,63 (s a, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,10 - 7,20 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,58 \text{ Hz, 1H}$), 6,95 (d, $J = 7,58 \text{ Hz, 1H}$), 6,09 (t, $J = 6,06 \text{ Hz, 1H}$), 5,88 (s, 2H), 4,77 (s, 2H), 3,08 - 3,18 (m, 2H), 2,59 - 2,70 (m, 2H), 1,69 (s a, 2H), 1,13 - 1,31 (m, 4H)
32		339,1	340	2,15, V3018V3001	Método 18	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,73 (s a, 1H), 6,85 - 6,93 (m, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,58, 8,20 \text{ Hz, 1H}$), 6,37 (d, $J = 8,20 \text{ Hz, 1H}$), 6,26 (s a, 2H), 5,66 - 5,74 (m, 1H), 5,55 (d a, $J = 16,39 \text{ Hz, 1H}$), 4,63 - 4,69 (m, 4H), 4,03 (t, $J = 5,20 \text{ Hz, 2H}$), 2,97 (t, $J = 5,20 \text{ Hz, 2H}$)
33		353,1	354	2,46, V3018V3001	Método 16	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,97 (s a, 1H), 7,08 - 7,21 (m, 2H), 6,85 (d, $J = 7,57 \text{ Hz, 1H}$),

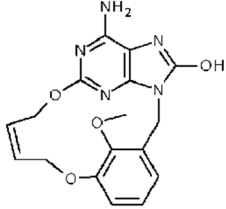
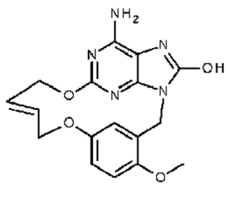
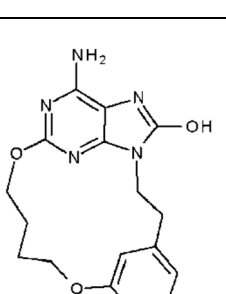
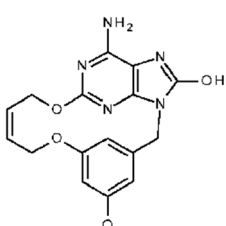
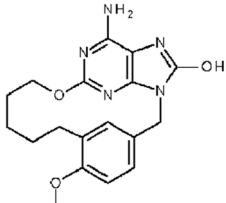
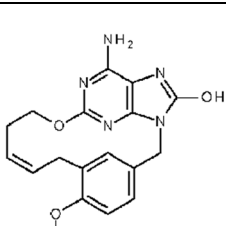
						6,78 (dd, $J = 1,89, 7,57$ Hz, 1H), 6,39 (s a, 2H), 5,75 - 5,84 (m, 1H), 5,51 (dt, $J = 5,24, 15,68$ Hz, 1H), 4,74 - 4,79 (m, 2H), 4,67 (d, $J = 4,73$ Hz, 2H), 4,21 - 4,27 (m, 2H), 2,02 - 2,08 (m, 2H), 1,55 - 1,66 (m, 2H)
34		351,2	352	2,82, V3018V3001	Método 14	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s a, 1H), 7,29 (d, $J = 6,94$ Hz, 1H), 7,17 - 7,25 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 6,94$ Hz, 1H), 6,41 (s a, 2H), 5,42 (s a, 2H), 4,79 (s a, 2H), 4,16 - 4,24 (m, 2H), 3,23 (s a, 2H), 2,03 (s a, 2H), 1,77 (s a, 2H), 1,41 (s a, 2H)
35		327,1	328	1,81, V3018V3001	Método 8	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,30 (s a, 1H), 9,64 (s, 1H), 7,33 (dd, $J = 6,9, 8,8$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,96 (s a, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,30 - 3,48 (m, 4H), 1,70 - 1,94 (m, 4H)
36		351,2	352	2,77, V3018V3001	Método 14 Método 26 (reacción de metátesis)	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,99 (s a, 1H), 7,13 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,34 (s a, 2H), 5,92 (dt, $J = 7,6, 10,1$ Hz, 1H), 5,45 (dt, $J = 8,0, 10,1$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,21 - 3,29 (m, 2H), 1,59 - 1,77 (m, 2H), 0,60 - 0,92 (m, 4H)
37		340,1	341	2,03, V3018V3001	Método 21	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,21 (s a, 1H), 8,23 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 1,9, 5,6$ Hz, 1H), 6,57 (s a, 2H), 5,51 (dt, $J = 7,6, 10,7$ Hz, 1H), 5,42 (dt, $J = 5,6, 10,7$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,51 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H)
38		341,1	342	2,4, V3018V3001	Método 19	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,94 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,20 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,45 (s a, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,49 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,62 - 1,76 (m, 2H), 1,50 - 1,61 (m, 2H), 1,32 - 1,45 (m, 2H)
39		340,1	341	1,88, V3018V3001	Método 20	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s a, 1H), 7,96 (d, $J = 4,6$ Hz,

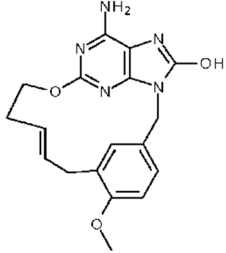
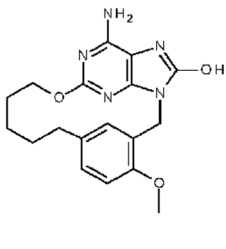
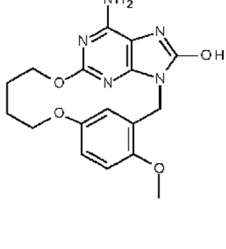
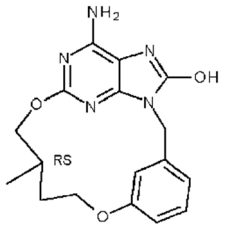
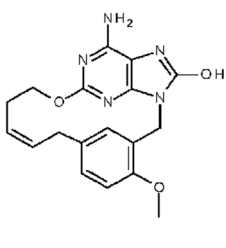
						¹ H), 7,55 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, <i>J</i> = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 6,33 (s, 2H), 5,45 (dt, <i>J</i> = 7,6, 10,6 Hz, 1H), 5,30 (dt, <i>J</i> = 5,6, 10,6 Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,32 - 4,55 (m, 4H), 2,42 - 2,48 (m, 2H)
40		340,1	341	1,94, V3018V3001	Método 20	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,77 (s a, 1H), 7,91 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (dd, <i>J</i> = 4,0, 8,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 5,70 (dt, <i>J</i> = 6,5, 15,4 Hz, 1H), 5,24 (dt, <i>J</i> = 5,5, 15,4 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,56 (d, <i>J</i> = 5,5 Hz, 2H), 4,45 (t, <i>J</i> = 6,5 Hz, 2H), 2,35 - 2,42 (m, 2H)
41		324,1	325	2,06, V3018V3001	Método 21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,76 (s, 1H), 8,33 (d, <i>J</i> = 3,5 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, <i>J</i> = 3,5, 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H), 5,79 - 6,00 (m, 1H), 4,93 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 4,81 (d, <i>J</i> = 13,6 Hz, 1H), 4,45 - 4,67 (m, 1H), 3,78 - 3,98 (m, 1H), 2,18 - 2,36 (m, 1H), 2,01 - 2,14 (m, 1H), 1,54 - 1,83 (m, 2H)
42		338,1	339	2,21, V3018V3001	Método 21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (s a, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> = 1,5, 4,6 Hz, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,25 (dd, <i>J</i> = 4,6, 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, <i>J</i> = 12,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,70 - 5,85 (m, 1H), 5,00 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 4,80 (d, <i>J</i> = 14,7 Hz, 1H), 3,75 (dt, <i>J</i> = 4,6, 11,4 Hz, 1H), 3,54 (dt, <i>J</i> = 4,6, 11,4 Hz, 1H), 1,93 - 2,47 (m, 3H), 1,24 - 1,65 (m, 3H)
43		355,2	356	2,53, V3018V3001	Método 19	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,94 (s a, 1H), 7,13 - 7,30 (m, 2H), 6,98 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,80 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,41 (s a, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,34 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 4,13 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 1,56 (m, 4H), 1,42 (m, 4H)
44		340,1	341	1,85, V3018V3001	Método 21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,78 (s a, 1H), 8,04 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,24 (dd, <i>J</i> = 4,0, 7,6 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 6,12 (dt, <i>J</i> = 7,0, 15,7 Hz, 1H),

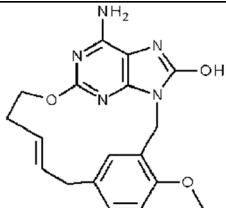
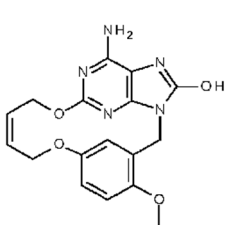
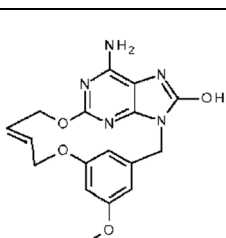
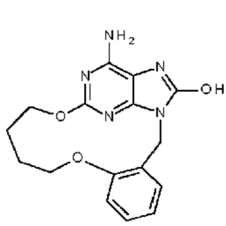
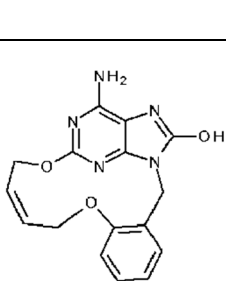
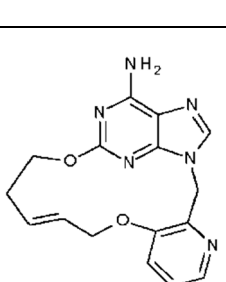
						5,54 (dt, $J = 5,0, 15,7$ Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,49 (d, $J = 5,0$ Hz, 2H), 4,18 - 4,28 (m, 2H), 2,23 - 2,36 (m, 2H)
45		340,1	341	1,99, V3018V3001	Método 21	^1H RMN (500 MHz, DMF) δ 10,14 (s a, 1H), 8,29 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 4,1, 7,9$ Hz, 1H), 6,66 (s a, 2H), 6,10 (dt, $J = 5,7, 10,4$ Hz, 1H), 5,90 (dt, $J = 8,4, 10,4$ Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 5,13 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,96 - 4,18 (m, 2H), 2,58 - 2,76 (m, 2H)
46		338,1	339	2,09, V3018V3001	Método 21	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s a, 1H), 7,58 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,39 (s a, 2H), 5,39 (dt, $J = 7,2, 10,4$ Hz, 1H), 5,16 (dt, $J = 7,4, 10,4$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,71 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,25 - 2,34 (m, 2H), 1,96 - 2,06 (m, 2H)
47		323,1	324	2,44, V3018V3001	Método 21	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,22 (s a, 1H), 7,30 (dd, $J = 1,9, 7,3$ Hz, 1H), 7,12 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (dd, $J = 2,2, 7,3$ Hz, 1H), 6,47 (s a, 2H), 5,55 (dt, $J = 4,0, 15,7$ Hz, 1H), 5,18 (dt, $J = 7,2, 15,7$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,07 - 4,24 (m, 2H), 3,37 - 3,66 (m, 2H), 2,11 - 2,33 (m, 2H)
48		323,1	324	2,52, V3018V3001	Método 21	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10,02 (s a, 1H), 7,30 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,03 - 7,23 (m, 3H), 6,43 (s a, 2H), 6,16 (dt, $J = 8,0, 9,6$ Hz, 1H), 5,78 (dt, $J = 8,0, 9,6$ Hz, 1H), 5,03 - 5,29 (m, 1H), 4,73 - 5,01 (m, 2H), 4,07 - 4,38 (m, 1H), 3,65 - 4,02 (m, 1H), 2,13 - 2,31 (m, 2H)
49		354,1	355	2,43, V3018V3001	Método 21	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s a, 1H), 7,60 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,41 (s a, 2H), 5,81 (dt, $J = 7,7, 15,5$ Hz, 1H), 5,58 (dt, $J = 5,4, 15,5$ Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,84 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J = 7,7$ Hz, 2H), 1,90 - 2,07 (m, 2H), 1,48 - 1,66 (m,

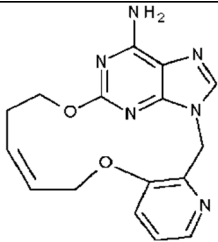
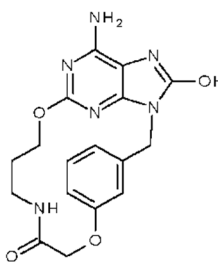
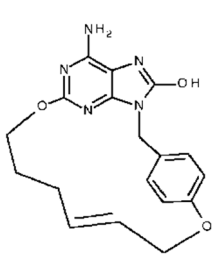
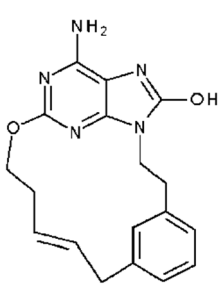
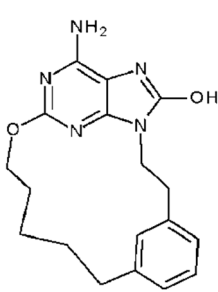
						2H)
50		342,1	343	2,03, V3018V3001	Método 19	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,80 (s a, 1H), 8,03 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 4,6, 8,1 Hz, 1H), 6,32 (s a, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,99 - 4,35 (m, 4H), 1,50 - 1,86 (m, 6H)
51		340,1	341	1,97, V3018V3001	Método 21	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s a, 1H), 8,23 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 2,0, 6,1 Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 5,50 (dt, J = 7,0, 15,7 Hz, 1H), 5,40 (dt, J = 5,6, 15,7 Hz, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,45 - 4,56 (m, 2H), 2,19 - 2,41 (m, 2H)
52		307,1	308	2,56, V3018V3001	Método 22	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,17 (s a, 1H), 8,07 (s, 0,3H), 8,02 (s, 0,7H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 0,3H), 7,10 - 7,25 (m, 4H), 7,07 (d, J = 7,3 Hz, 0,7H), 5,63 - 5,75 (m, 1H), 5,55 (td, J = 6,6, 10,7 Hz, 0,3H), 5,43 (td, J = 7,5, 15,3 Hz, 0,7H), 5,22 (s, 1,4H), 5,21 (s, 0,6H), 4,64 - 4,77 (m, 1,4H), 4,49 - 4,60 (m, 0,6H), 3,30 (d, J = 7,9 Hz, 0,6H), 3,18 (d, J = 7,9 Hz, 1,4H), 2,37 - 2,45 (m, 2H)
53		357,1	358	2,23, V3018V3001	Método 23	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s a, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,38 (s, 3H), 6,30 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,55 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,40 - 1,73 (m, 4H)
54		339,1	340	2,25, V3018V3001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,98 (s a, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,14 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,7, 7,6 Hz, 1H), 6,43 (s a, 2H), 5,37 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,59 (s, 2H), 1,57 (s, 3H)
55		309,1	310	2,17, V3018V3001	Método 22	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,11 (s, 0,5H), 8,08 (s, 0,5H), 8,06 (s a, 0,5H), 7,64 (s, 0,5H), 7,08 - 7,24 (m, 3H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 0,5H), 6,99 (d, J = 7,6 Hz, 0,5H), 6,73 - 6,86 (m, 1H), 5,70 - 5,82

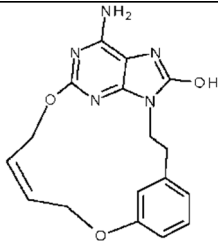
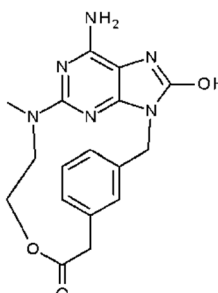
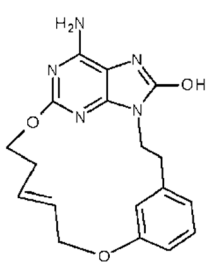
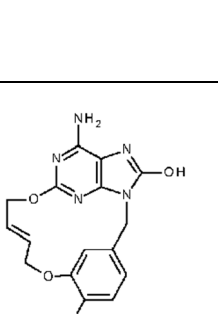
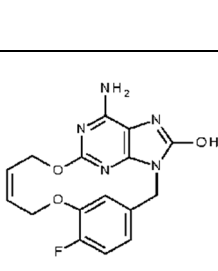
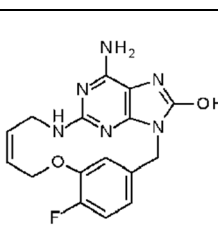
						(m, 0,5H), 5,63 (dt, $J = 3,6$, 16,2 Hz, 0,5H), 5,28 - 5,50 (m, 1H), 5,16 (s, 3H), 4,69 - 4,92 (m, 2H), 4,54 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H)
56		357,1	358	1,99, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s a, 1H), 7,88 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,35 (s a, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,45 - 4,63 (m, 2H), 4,08 - 4,34 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 1,44 - 1,72 (m, 4H)
57		355,1	356	1,94, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (s a, 1H), 7,84 (s a, 1H), 6,65 - 6,98 (m, 2H), 6,42 (s a, 2H), 5,26 - 5,48 (m, 2H), 4,95 - 5,21 (m, 2H), 4,77 - 4,90 (m, 2H), 4,71 (s a, 2H), 3,71 (s a, 3H)
58		342,1	343	2,01, V3018V3001	Método 24	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,88 (s a, 1H), 8,24 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J = 1,5$, 5,6 Hz, 1H), 6,46 (s a, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,44 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 4,05 - 4,16 (m, 2H), 1,62 - 1,78 (m, 2H), 1,49 - 1,63 (m, 2H), 1,19 - 1,37 (m, 2H)
59		357,1	358	2,2, V3018V3001	Método 23 Método 25 (reacción de metátesis)	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 9,93 (s a, 1H), 6,98 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,91 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,70 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,31 (s a, 2H), 4,92 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J = 13,5$ Hz, 1H), 4,47 - 4,61 (m, 1H), 4,31 - 4,46 (m, 1H), 3,87 - 3,98 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,46 - 3,61 (m, 1H), 1,47 - 1,77 (m, 2H), 1,04 - 1,36 (m, 2H)
60		355,1	356	1,93, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,92 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,41 (s a, 2H), 5,26 - 5,47 (m, 2H), 4,99 - 5,23 (m, 2H), 4,75 - 4,91 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,71 (s, 3H)
61		355,1	356	2,15, V3018V3001	Método 25	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s a, 1H), 6,80 - 7,03 (m, 2H), 6,63 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,33 (s a, 2H), 5,76 - 5,90 (m, 1H), 5,04 (dd, $J = 5,8$, 16,0 Hz, 1H), 4,92 (c, $J = 14,1$ Hz, 2H), 4,69 - 4,84 (m, 2H), 4,44 (d, $J = 13,6$

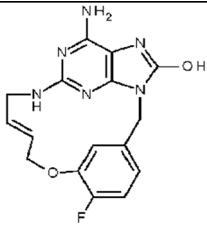
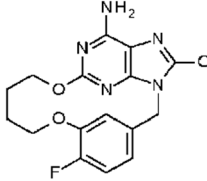
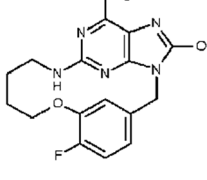
						Hz, 1H), 3,86 - 3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H)
62		355,1	356	2,15, V3018V3001	Método 25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 2H), 6,69 - 6,77 (m, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,60 - 5,81 (m, 1H), 5,32 - 5,46 (m, 2H), 5,19 - 5,31 (m, 1H), 4,92 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,27 - 4,40 (m, 1H), 4,10 - 4,26 (m, 1H), 3,83 (s, 3H)
63		355,1	356	2,05, V3018V3001	Método 25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s, 1H), 6,99 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 2,5, 9,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,41 (s, 2H), 5,62 (dt, J = 6,6, 16,0 Hz, 1H), 5,34 (dt, J = 3,5, 16,0 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H)
64		341,1	342	2,13, V3018V3001	Método 18 Método 24	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,79 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,88 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 1,9, 7,7 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,26 - 4,34 (m, 2H), 4,16 - 4,25 (m, 2H), 3,97 - 4,11 (m, 2H), 2,90 - 3,00 (m, 2H), 1,49 - 1,70 (m, 4H)
65		355,1	356	2,19, V3018V3001	Método 25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,00 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,43 (s, 3H), 6,35 (s, 1H), 5,25 - 5,50 (m, 2H), 4,96 - 5,22 (m, 2H), 4,74 - 4,85 (m, 2H), 4,72 (s, 2H), 3,68 (s, 3H)
66		355,2	356	2,58, V3018V3001	Método 23	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,89 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,96 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,97 - 4,34 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,56 - 2,67 (m, 2H), 1,53 - 1,82 (m, 2H), 1,14 - 1,45 (m, 4H)
67		353,1	354	2,53, V3018V3001	Método 23	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,88 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,66 (dt, J = 8,0, 10,7 Hz, 1H), 5,57 (dt, J = 7,1, 10,7 Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,46 (t, J = 8,0 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,21 (d,

						$J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H), 2,16 - 2,40 (m, 2H)
68		353,1	354	2,5, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,83 (s a, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,12 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,38 (s a, 2H), 5,69 (dt, $J = 8,0, 15,7 \text{ Hz}$, 1H), 5,43 (dt, $J = 7,1, 15,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,62 - 4,73 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,08 (d, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 2H)
69		355,2	356	2,53, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,82 (s a, 1H), 7,39 (s a, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,30 (s a, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,87 - 4,24 (m, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,54 - 2,70 (m, 2H), 1,52 - 1,78 (m, 2H), 1,10 - 1,36 (m, 4H)
70		357,1	358	2,14, V3018V3001	Método 25 Método 24	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 (s a, 1H), 7,77 (s a, 1H), 6,84 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,77 (dd, $J = 2,5, 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,31 (s a, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,38 (t, $J = 7,1 \text{ Hz}$, 2H), 4,07 - 4,27 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,57 - 1,69 (m, 2H), 1,40 - 1,56 (m, 2H)
71		341,1	342	2,34, V3018V3001	Método 16 (reacción de metátesis) Método 23 (D6 & 56)	^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,00 (s a, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,14 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,74 (dd, $J = 1,9, 7,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,44 (s a, 2H), 4,96 (d, $J = 13,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,87 - 4,93 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 13,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,48 - 4,61 (m, 1H), 4,01 - 4,15 (m, 1H), 3,78 - 3,88 (m, 1H), 1,66 - 1,79 (m, 1H), 1,48 - 1,61 (m, 2H), 0,85 (d, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H)
72		353,1	354	2,47, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (s a, 1H), 7,92 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,07 (dd, $J = 2,0, 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,86 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,71 (dt, $J = 8,0, 10,7 \text{ Hz}$, 1H), 5,39 (dt, $J = 7,6, 10,7 \text{ Hz}$, 1H), 4,88 (s, 2H), 4,25 - 4,39 (m, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,24 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H), 2,25 - 2,40 (m, 2H)
73		353,1	354	2,48, V3018V3001	Método 23	^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,95 (s a, 1H), 7,61 (d, $J = 2,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,01 (dd, $J = 2,0, 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (d, $J = 8,1$

						¹ H, 1H), 6,43 (s a, 2H), 5,56 (dt, <i>J</i> = 7,0, 15,7 Hz, 1H), 5,28 (dt, <i>J</i> = 6,6, 15,7 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,41 - 4,59 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,07 (d, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 2,22 - 2,37 (m, 2H)
74		355,1	356	2,11, V3018V3001	Método 25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,78 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 6,38 (s a, 2H), 5,29 - 5,49 (m, 2H), 4,95 - 5,15 (m, 2H), 4,82 (s a, 2H), 4,65 - 4,78 (m, 2H), 3,68 (s, 3H)
75		355,1	356	2,16, V3018V3001	Método 25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s a, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,49 (s a, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,63 - 5,71 (m, 2H), 4,75 - 4,80 (m, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,56 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 3,65 (s, 3H)
76		327,1	328	2,33, V3018V3001	Método 23 (D6 & 56)	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,86 (s a, 1H), 7,49 (dd, <i>J</i> = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,88 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 4,88 (s a, 2H), 4,14 - 4,30 (m, 2H), 4,02 - 4,13 (m, 2H), 1,77 - 2,16 (m, 4H)
77		325,1	326	2,19, V3018V3001	Método 25	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,90 (s a, 1H), 7,35 (dd, <i>J</i> = 1,5, 7,6 Hz, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,13 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 6,34 (s, 2H), 6,04 (dt, <i>J</i> = 8,0, 10,7 Hz, 1H), 5,66 (dt, <i>J</i> = 7,0, 10,7 Hz, 1H), 4,83 (s a, 6H)
78		324,1	325	2,03, V3018V3001	Método 26	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,41 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, <i>J</i> = 4,0, 8,0 Hz, 1H), 7,02 (s, 2H), 6,3 (dt, <i>J</i> = 7,0, 15,7 Hz, 1H), 5,65 (dt, <i>J</i> = 5,1, 15,7 Hz, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,42 - 4,57 (m, 2H), 4,37 (d, <i>J</i> = 5,1 Hz, 2H), 2,35 - 2,45 (m, 2H)
79		324,1	325	2,11, V3018V3001	Método 26	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,15 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 4,1, 8,2 Hz, 1H), 7,14 (s a, 2H), 5,95 (dt, <i>J</i> = 7,0, 10,7 Hz, 1H), 5,80 (dt, <i>J</i> = 7,6, 10,7 Hz,

						¹ H), 5,40 (s a, 2H), 4,59 (d, <i>J</i> = 7,0 Hz, 2H), 4,24 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 2H), 2,55 - 2,62 (m, 2H)
80		370,1	371	2,03, V3018V3001	Método 27	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,48 (s a, 1H), 7,34 - 7,72 (m, 2H), 7,26 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,07 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,90 (dd, <i>J</i> = 2,5, 7,3 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,21 - 4,14 (m, 2H), 3,41 - 3,50 (m, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 2H)
81		353,1	354	2,31, V3018V3001	Método 16 (O4) Método 23 (reacción de metátesis y ciclación final)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,95 (s a, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,83 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 6,29 (s a, 2H), 5,53 (dt, <i>J</i> = 6,6, 15,7 Hz, 1H), 5,27 (dt, <i>J</i> = 5,4, 15,7 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 5,4 Hz, 2H), 3,59 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,90 - 2,10 (m, 2H), 1,53 - 1,71 (m, 2H)
82		337,2	338	2,45, V3018V3001	Método 18 (D5) Método 14 (15)	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,81 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,99 (t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,76 (d, <i>J</i> =7,2 Hz, 1H), 6,29 (s a, 2H), 5,52 (dt, <i>J</i> =5,7, 15,5 Hz, 1H), 5,15 (dt, <i>J</i> =4,9, 15,5 Hz, 1H), 4,45 (t, <i>J</i> =4,9 Hz, 2H), 4,04 (t, <i>J</i> =5,7 Hz, 2H), 3,07 - 3,2 (m, 4H), 2,15 - 2,41 (m, 2H)
83		339,2	340	2,57, V3018V3001	Método 24	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,85 (s a, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,79 - 6,91 (m, 2H), 6,42 - 6,53 (m, 1H), 6,24 (s a, 2H), 4,08 (t, <i>J</i> =6,5 Hz, 2H), 3,91 - 4,01 (m, 2H), 2,85 - 2,97 (m, 2H), 2,53 - 2,60 (m, 2H), 1,66 (quin, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H), 1,28 (quin, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H), 1,12 (quin, <i>J</i> =6,8 Hz, 2H)
84		339,1	340	2,28, V3018V3001	Método 18	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s a, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,07 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 1H), 6,63 - 6,77 (m, 2H), 6,55 (s a, 2H), 5,64 (dt, <i>J</i> =4,7, 11,5 Hz, 1H), 5,54 (dt, <i>J</i> =5,7, 11,5 Hz, 1H), 4,89 - 5,12 (m, 2H), 4,75 (d, <i>J</i> =5,7 Hz,

						¹ H, 3,94 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,85 (t, J=6,8 Hz, 2H)
85		354,1	355	2,2, V3018V3001	Método 28	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,63 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,22 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,2 Hz, 1H), 6,07 (s a, 2H), 4,79 (s, 2H), 4,25 - 4,31 (m, 2H), 3,76 - 4,19 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,00 (s, 3H)
86		353,1	354	2,2, V3018V3001	Método 29	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,71 (s, 1H), 6,86 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,62 (dd, J=1,9, 7,7 Hz, 1H), 6,33 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 2H), 5,63 (dt, J=6,3, 15,4 Hz, 1H), 5,55 (dt, J=4,4, 15,4 Hz, 1H), 4,57 (d, J=4,4 Hz, 2H), 4,32 (t, J=5,20Hz, 2H), 3,97 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,96 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,22 - 2,40 (m, 2H)
87		343,1	344	2,18, V3018V3001	Método 30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,99 (s a, 1H), 7,63 (dd, J=1,9, 8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,2, 11,0 Hz, 1H), 6,70 - 6,96 (m, 1H), 6,46 (s a, 2H), 5,76 (dt, J=6,3, 16,1 Hz, 1H), 5,65 (dt, J=3,8, 16,1 Hz, 1H), 4,78 - 4,85 (m, 2H), 4,77 (s, 2H), 4,57 (d, J=6,3 Hz, 2H)
88		343,1	344	2,18, V3018V3001	Método 30	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,02 (s a, 1H), 8,05 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,11 (dd, J=8,2, 11,2 Hz, 1H), 6,72 - 6,93 (m, 1H), 6,48 (s a, 2H), 5,32 - 5,50 (m, 2H), 4,98 - 5,28 (m, 2H), 4,81 - 4,97 (m, 2H), 4,79 (s, 2H)
89		342,1	343	2,14, V3018V3001	Método 31	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,66 (s a, 1H), 8,10 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,2, 11,2 Hz, 1H), 6,62 - 6,90 (m, 1H), 6,29 (t, J=6,8 Hz, 1H), 6,02 (s a, 2H), 5,12 - 5,45 (m, 2H), 4,77 - 5,06 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,52 - 4,32 (m, 2H)
90		342,1	343	2,13,	Método 31	¹ H RMN (500 MHz,

				V3018V3001		DMSO-d ₆) δ 9,64 (s a, 1H), 7,75 (dd, J=1,7, 8,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J=8,4, 11,2 Hz, 1H), 6,72 - 6,93 (m, 1H), 6,48 (t, J=5,5 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H), 5,68 (dt, J=6,0, 15,8 Hz, 1H), 5,59 (dt, J=3,8, 15,8 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,59 (d, J=6,0 Hz, 2H), 3,63 - 3,86 (m, 2H)
91		345,1	346	2,21, V3018V3001	Método 32	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s a, 1H), 8,08 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J=8,2,11,7 Hz, 1H), 6,62 - 6,91 (m, 1H), 6,41 (s a, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,57 (t, J=6,5 Hz, 2H), 4,35 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,62 - 1,74 (m, 2H), 1,50 - 1,60 (m, 2H)
92		344,1	345	2,2, V3018V3001	Método 32	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,58 (s, 1H), 8,16 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,5,11,7 Hz, 1H), 6,59 - 6,88 (m, 1H), 6,23 (t, J=6,5 Hz, 1H), 5,94 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,29 (t, J=7,3 Hz, 2H), 3,38 - 3,57 (m, 2H), 1,53 - 1,72 (m, 2H), 1,26 - 1,47 (m, 2H)

Actividad biológica de compuestos de fórmula (I)

Descripción de ensayos biológicos

5

Evaluación de actividad TLR7 y TLR8

Se evaluó la capacidad de los compuestos de activar TLR7 y TLR8 humanos en un ensayo indicador celular usando células HEK293 transfectadas de forma transitoria con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y la construcción indicadora NFκB-luc. En resumen, se cultivaron células HEK293 en medio de cultivo (DMEM suplementado con FCS al 10% y glutamina 2 mM). Para la transfección de las células en placas de 10 cm, se desprendieron las células con Tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de plásmido CMV-TLR7 o TLR8 (750 ng), plásmido NFκB-luc (375 ng) y un reactivo de transfección y se incubaron 48 horas a 37°C en una atmósfera humidificada del 5% de CO₂. Las células transfectadas después se desprendieron con Tripsina-EDTA, se lavaron en PBS y se resuspendieron en medio hasta una densidad de 1,67 x 10⁵ células/ml. Después se distribuyeron treinta microlitros de células en cada pocillo en placas de 384 pocillos, donde ya estaban presentes 10 µl de compuesto en DMSO al 4%. Después de 6 horas de incubación a 37°C, 5% de CO₂, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µl de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y se realizó la lectura en un generador de imágenes de microplaca ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se generaron curvas de respuesta a dosis a partir de las mediciones realizadas por cuadruplicado. Se determinaron para cada compuesto los valores de las concentraciones eficaces más bajas (LEC), definidas como la concentración que induce un efecto que está al menos dos veces por encima de la desviación típica del ensayo.

En paralelo, se usó una serie de dilución similar de compuesto (10 µl de compuesto en DMSO al 4%) con 30 µl por pocillo de células transfectadas con construcción indicadora NFκB-luc en solitario (1,67 x 10⁵ células/ml). Seis horas después de incubación a 37°C, 5% de CO₂, se determinó la actividad luciferasa añadiendo 15 µl de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo y se realizó la lectura en un generador de imágenes de microplaca ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos de contrafiltro se presentan como LEC.

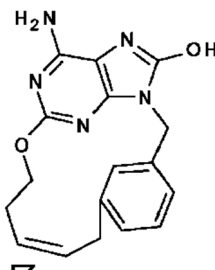
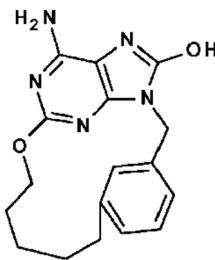
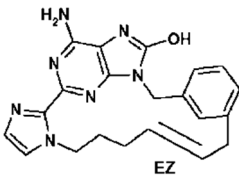
Medición de la producción de interferón en PBMC humanas

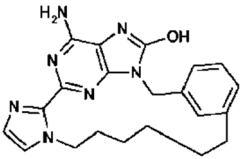
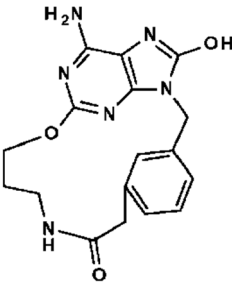
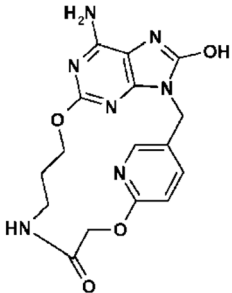
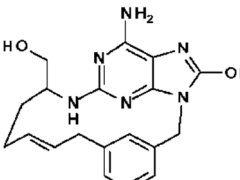
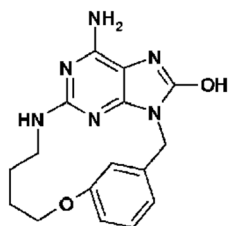
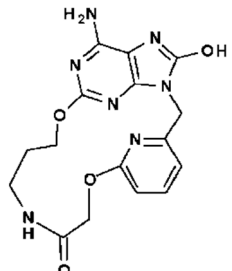
La activación de TLR7 humano provoca una robusta producción de interferón por células dendríticas plasmacitoides presentes en sangre humana. Se evaluó el potencial de los compuestos de inducir interferón mediante la

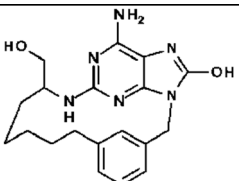
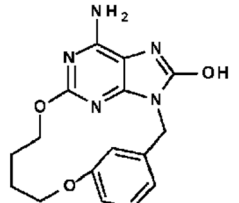
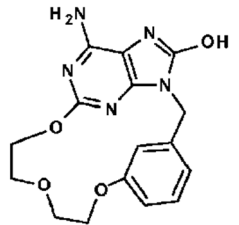
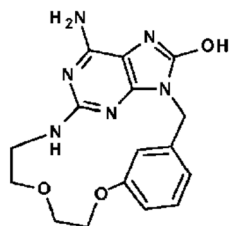
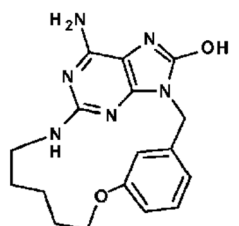
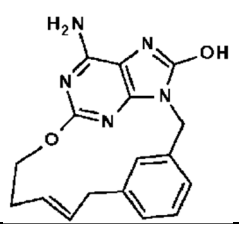
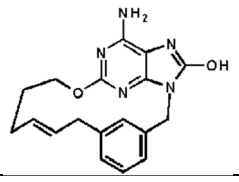
determinación de interferón en el medio condicionado de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Se determinó la presencia de interferón en las muestras, usando una línea celular indicadora de interferón que expresaba de forma estable una construcción indicadora de elementos sensibles estimulados por interferón (ISRE)-luc. El elemento ISRE con la secuencia GAAACTGAACT es muy sensible al factor de transcripción STAT1-STAT2-IRF9, que se vuelve activo tras la unión a IFN-I al receptor de IFN. En resumen, se prepararon PBMC a partir de capas leucocitarias de al menos dos donantes usando un protocolo de centrifugación convencional en Ficoll. Las PBMC aisladas se resuspendieron en medio RPMI suplementado con suero AB humano al 10% y se distribuyeron 2×10^5 células/pocillo en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (70 μ l de volumen total). Después de incubación durante una noche de las PBMC con los compuestos, se transfirieron 10 μ l de sobrenadante a placas de 384 pocillos que contenían 5×10^3 células HEK-ISRE-luc/pocillo en 30 μ l (sembradas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, se midió la activación de los elementos ISRE ensayando la actividad luciferasa usando 40 μ l/pocillo de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) y se midió con el generador de imágenes de microplaca ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). La actividad estimuladora de cada compuesto sobre las células HEK-ISRE-luc se presentó como LEC. La LEC, a su vez, indica el grado de activación de ISRE sobre la transferencia de una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se usó interferón alfa-2a recombinante (Roferon-A) como compuesto de control patrón.

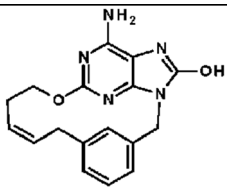
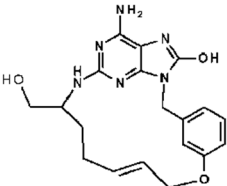
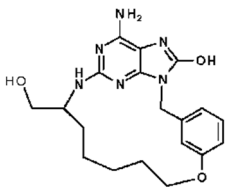
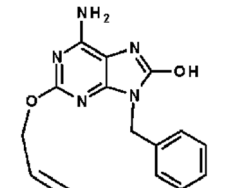
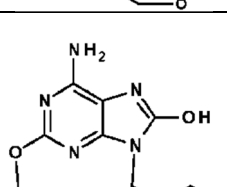
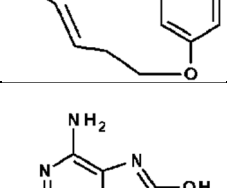
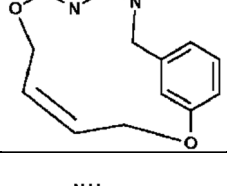
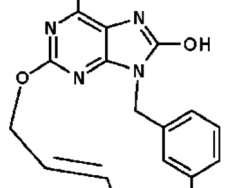
Los valores de LEC para los compuestos en la tabla 2 sobre HEK293 TLR8-NF κ B-luc fueron $>10 \mu$ M para el compuesto 6, $20,46 \mu$ M para el compuesto 39, $>19,49 \mu$ M para el compuesto 40, $11,16 \mu$ M para el compuesto 41, $>10 \mu$ M para el compuesto 44, $5,48 \mu$ M para el compuesto 47, $>10 \mu$ M para el compuesto 63, $0,27 \mu$ M para el compuesto 75 y $>25 \mu$ M para todos los demás compuestos. Los valores de LEC para los compuestos en la tabla 2 sobre HEK293 NF κ B-luc fueron mayores que la concentración ensayada más alta ($>10 \mu$ M para los compuestos 6, 44 y 63, y $>25 \mu$ M para todos los demás compuestos).

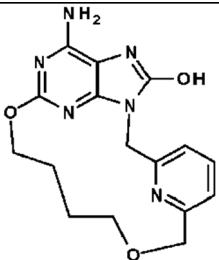
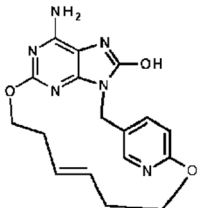
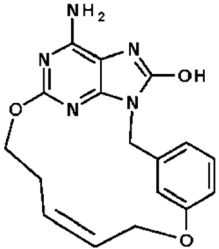
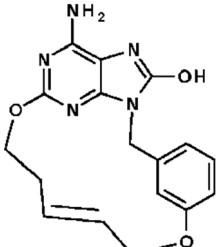
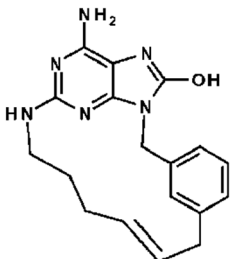
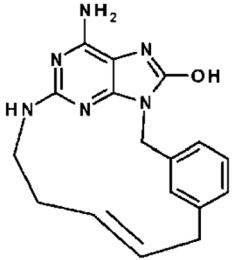
Tabla 2. Compuestos de fórmula (I)

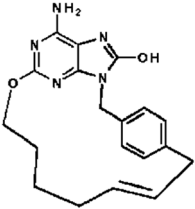
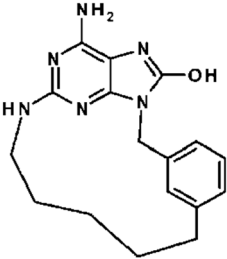
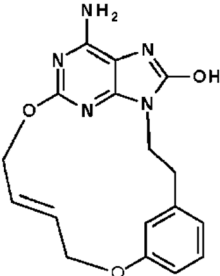
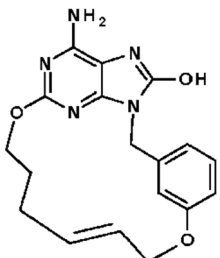
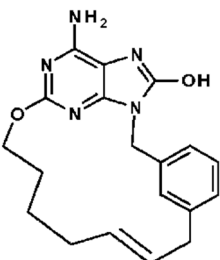
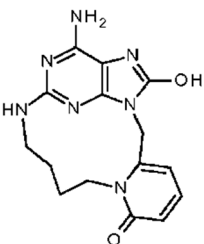
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B-luc (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE-luc (LEC; μ M)	n
1		0,154	5	0,081	5
2		0,51	1	0,22	2
3		1,05	1	0,14	1
4		3,27	1	0,64	2

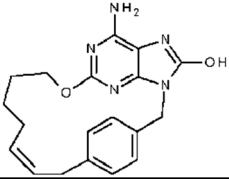
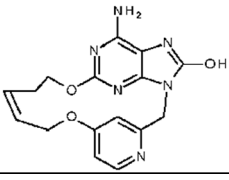
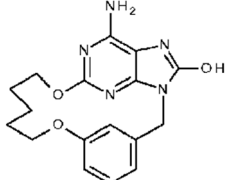
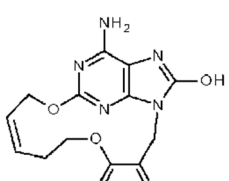
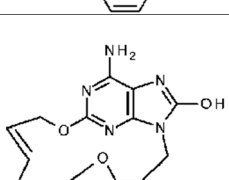
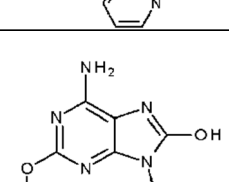
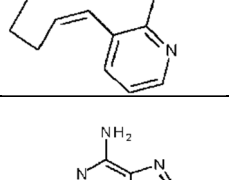
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
5		0,24	1	0,044	2
6		> 10	1	1,73	2
7		0,87	1	0,31	2
8		2,42	1	0,68	4
9		0,30	1	0,098	2
10		5,26	1	0,53	2

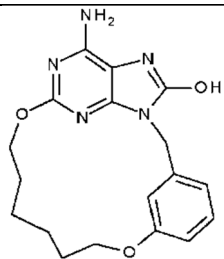
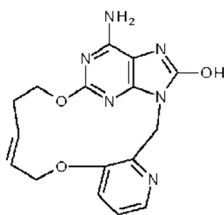
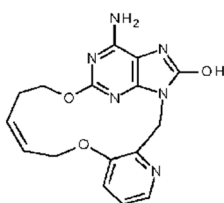
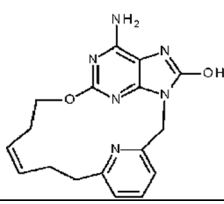
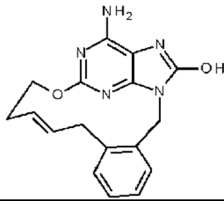
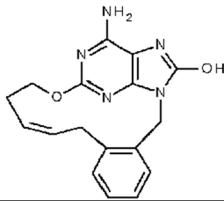
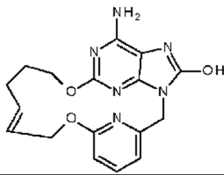
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
11		0,050	2	0,022	4
12		0,39	1	0,043	4
13		14,69	1	4,7	2
14		1,68	1	0,51	3
15		0,12	6	0,016	11
16		0,375	12	0,11	7
17		0,067	4	0,013	6

#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
18		0,82	1	0,056	2
19		2,24	1	0,14	2
20		0,74	1	0,15	2
21		0,3	1	0,05	2
22		0,12	1	0,054	4
23		0,043	1	0,012	2
24		1,05	1	0,15	2

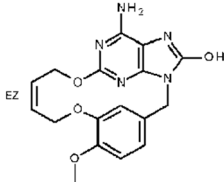
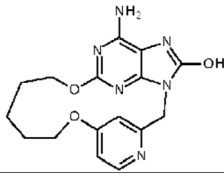
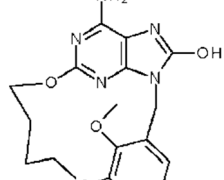
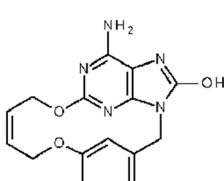
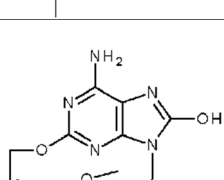
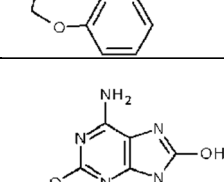
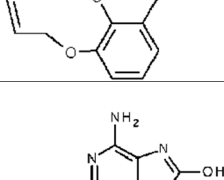
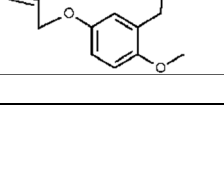
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
25		20,22	1	3,61	4
26		0,027	1	0,093	4
27		1,31	6	0,11	6
28		0,77	1	0,26	4
29		0,81	1	0,15	2
30		0,87	1	0,56	2

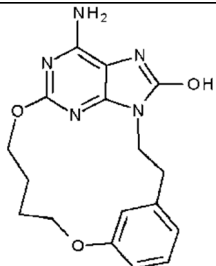
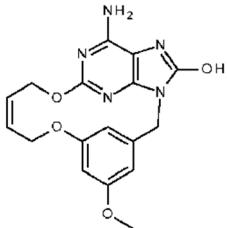
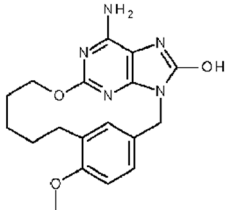
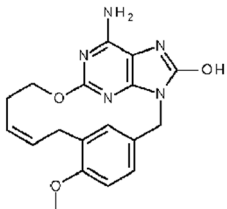
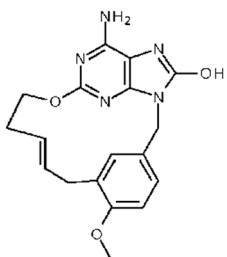
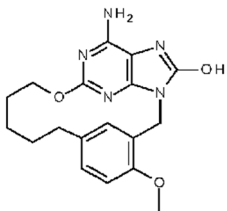
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
31		1,36	2	0,263	6
32		0,92	2	0,12	4
33		0,17	2	0,11	4
34		9,81	1	0,032	2
35		1,68	1	0,41	2
36		12,45	1	0,68	2

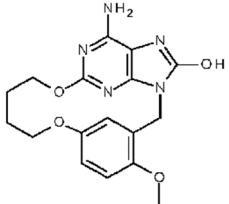
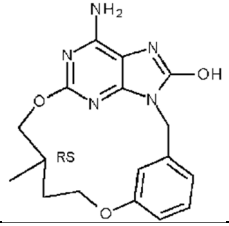
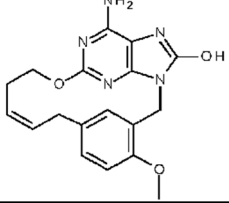
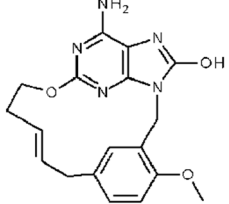
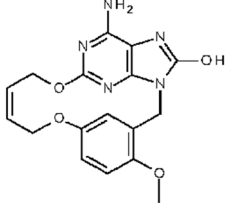
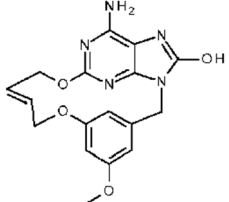
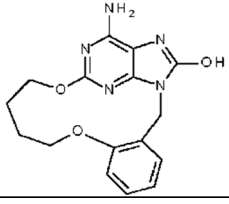
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
37		0,8	1	0,12	2
38		0,53	3	0,027	2
39		1,16	2	0,22	4
40		1,3	3	0,15	4
41		1,93	2	0,48	4
42		2,28	2	0,5	4
43		0,11	2	0,034	4

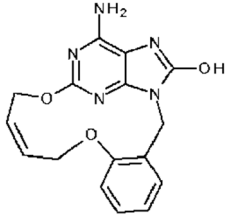
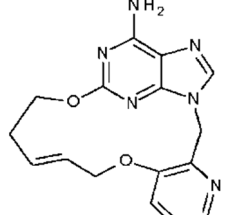
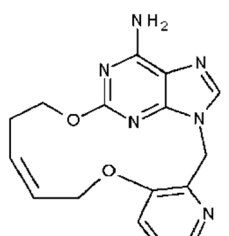
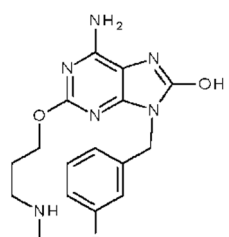
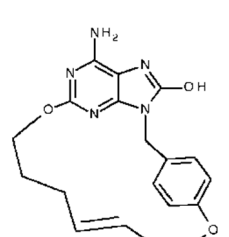
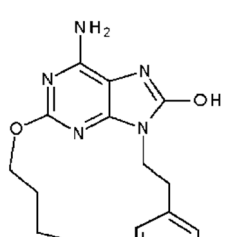
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
44		5,77	2	0,62	2
45		0,108	2	0,01	6
46		6,49	1	1,13	2
47		3,43	3	2,34	4
48		0,64	1	2,04	2
49		0,21	1	0,16	2
50		1,19	1	0,24	2

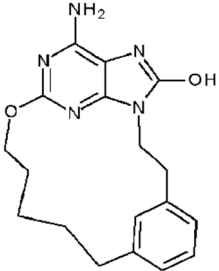
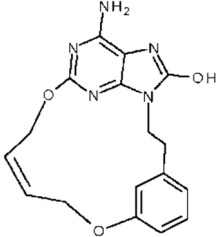
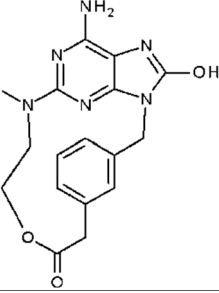
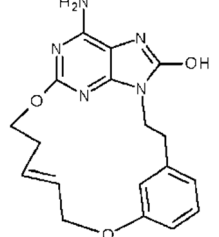
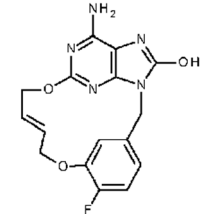
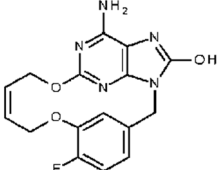
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
51		0,74	1	0,069	2
52		7,96	1	4,8	2
53		0,029	1	0,01	2
54		0,041	2	0,026	4
55		> 25	1	15,31	2
56		0,056	2	0,01	4
57		0,08	1	0,021	2

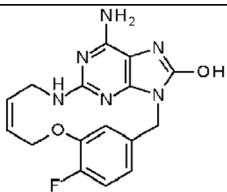
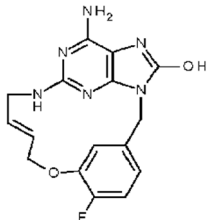
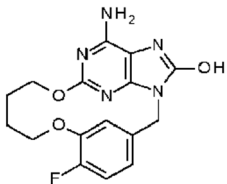
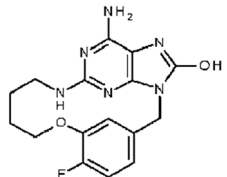
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
58		0,63	3	0,086	4
59		4,41	1	1,92	2
60		0,088	1	0,033	2
61		4,7	1	4,98	2
62		7,26	1	2,03	2
63		0,12	1	0,031	2
64		1,49	1	0,5	2

#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
65		0,038	2	0,03	2
66		0,032	1	0,018	2
67		0,0024	1	0,0028	2
68		0,006	1	0,0057	2
69		0,2	1	0,039	2
70		0,15	1	0,04	2

#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
71		0,12	1	0,04	2
72		0,018	1	0,0029	2
73		0,045	1	0,01	2
74		0,1	1	0,044	2
75		0,0068	1	0,0026	2
76		0,12	1	0,064	2
77		0,53	1	0,1	2

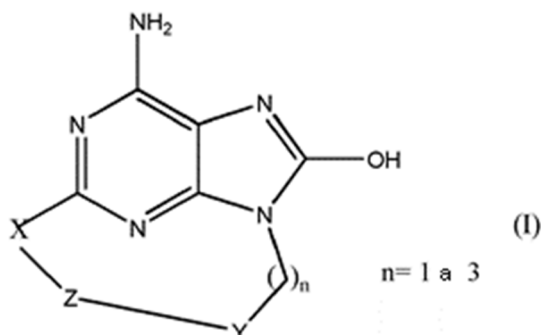
#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
78		9,68	1	2 > 25	2
79		2,34	1	1,78	2
80		0,041	3	0,087	4
81		4,59	1	0,63	2
82		3,95	1		
83		> 25	1	2,66	4

#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
84		3,4	1	0,51	2
85		0,33	2	12,48	4
86		7,91	1	2,43	2
87		0,034	1		
88		0,11	1		
89		0,4	1		

#	ESTRUCTURA	HEK293 TLR7-NF κ B- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μ M)	n
					
90		0,063	1		
91		0,14	1		
92		0,47	1		

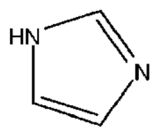
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que

X es oxígeno, nitrógeno, azufre o



Y representa un anillo aromático o anillo heterocíclico que comprende al menos un nitrógeno, opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo o halógeno,

Z representa alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo;

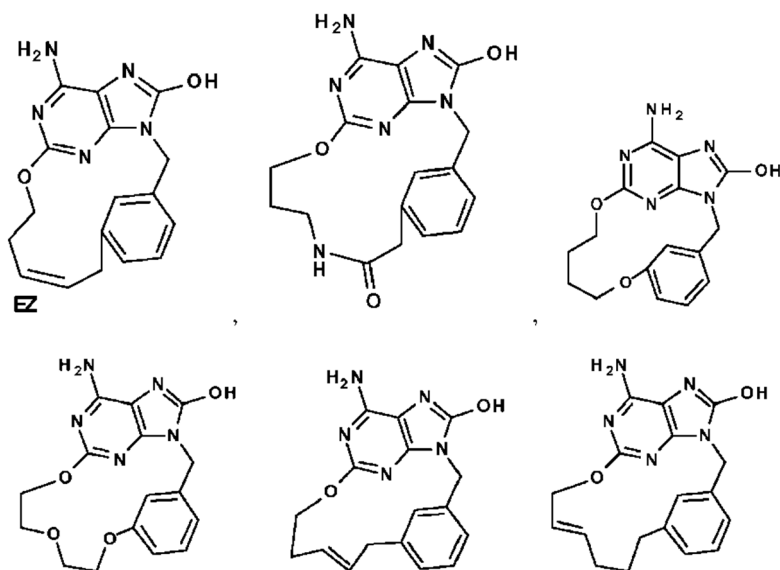
o Z representa alquil C₁₋₆-NH-C(O)-alquilo C₁₋₆- o alquil C₁₋₆-NH-C(O)-alquil C₁₋₆-O-;

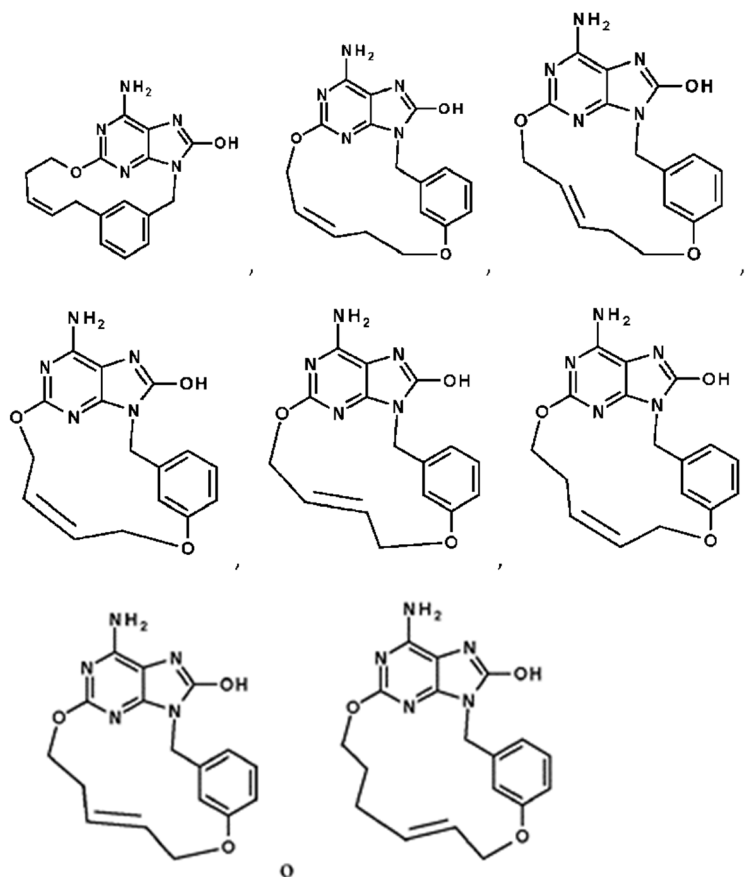
o Z representa alquil C₁₋₁₀-O- en el que dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo,

o Z representa alquil C₁₋₆-O-alquilo C₁₋₆- en el que dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo

o Z representa alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O- en el que dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido por un alquilo o alquilhidroxilo.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene una de las siguientes fórmulas seleccionadas del grupo de:





3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso como medicamento.

5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, o una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 3, para su uso en el tratamiento de un trastorno en que está implicada la modulación de TLR7.