

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 453**

51 Int. Cl.:

**C07C 233/26** (2006.01)

**A61K 31/65** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2005 PCT/US2005/017831**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2005 WO05112945**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2005 E 05779988 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.07.2016 EP 1753713**

54 Título: **Síntesis de tetraciclinas y sus análogos**

30 Prioridad:

**21.05.2004 US 573623 P**

**11.03.2005 US 660947 P**

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

**31.03.2017**

73 Titular/es:

**PRESIDENT AND FELLOWS OF HARVARD  
COLLEGE (100.0%)  
17 QUINCY STREET  
CAMBRIDGE, MA 02138, US**

72 Inventor/es:

**MYERS, ANDREW G.;  
CHAREST, MARK G.;  
LERNER, CHRISTIAN D.;  
BRUBACKER, JASON D. y  
SIEGEL, DIONICIO R.**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 607 453 T3**

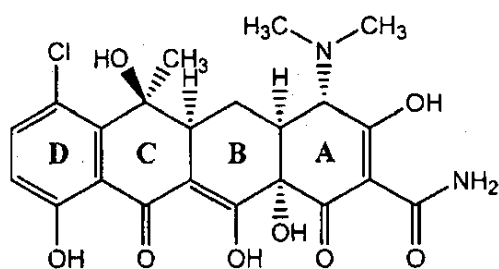
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

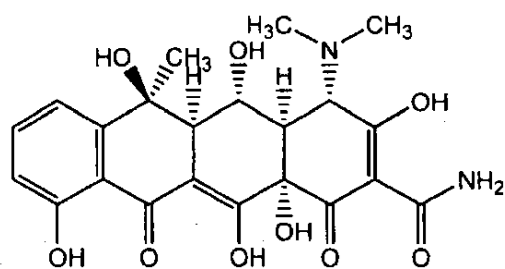
Síntesis de tetraciclinas y sus análogos.

Antecedentes de la invención

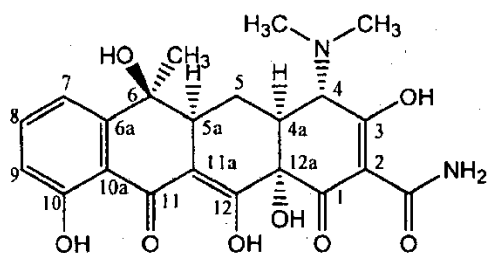
Las tetraciclinas son agentes antimicrobianos de amplio espectro que se utilizan ampliamente en medicina humana y veterinaria (Schappinger et al., "Tetracyclines: Antibiotic Action, Uptake, and Resistance Mechanisms" Arch. Microbiol. 165:359-69, 1996; Mitscher, Medicinal Research Series, Vol. 9, The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics, Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1978). La producción total de tetraciclinas por fermentación o semisíntesis se mide en los miles de toneladas métricas por año. La primera tetraciclina, clorotetraciclina (1) (Aureomycin™), fue aislada de la bacteria del suelo *Streptomyces aureofaciens* por Lederle Laboratories (Wyeth-Ayerst Research) en 1945 (Duggar, Ann. N.Y. Acad. Sci. 51:177-181, 1948; Duggar, Aureomycin and Preparation of Some, patente estadounidense 2.482.055, 1949). La oxitetraciclina (2) fue aislada poco después a partir de *S. rimosus* por científicos de Pfizer Laboratories (Finlay et al. Science 111:85, 1950). Las estructuras de la clorotetraciclina y la oxitetraciclina fueron esclarecidas por los científicos de Pfizer en colaboración con R. B. Woodward y colegas en Harvard University (Hochstein et al. J. Am. Chem. Soc. 74:3708-3709, 1952; Hochstein et al. J. Am. Chem. Soc. 75:5455-75, 1953; Stephens et al. J. Am. Chem. Soc. 74:4976-77, 1952; Stephens et al. J. Am. Chem. Soc. 76:3568-75, 1954). La tetraciclina (3) fue posteriormente preparada por la hidrogenólisis de la clorotetraciclina y se halló que retenía la actividad antimicrobiana de la clorotetraciclina y la oxitetraciclina y que poseía mayor estabilidad (Boothe et al. J. Am. Chem. Soc. 75:4621, 1953; Conover et al. J. Am. Chem. Soc. 75:4622-23, 1953). Se descubrió luego que la tetraciclina era un producto natural de *S. aureofaciens*, *S. viridofaciens*, y *S. rimosus*.



Clorotetraciclina (1)



Oxitetraciclina (2)

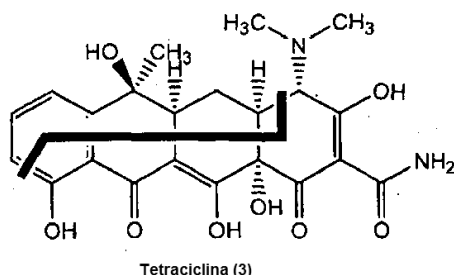


Tetraciclina (3)

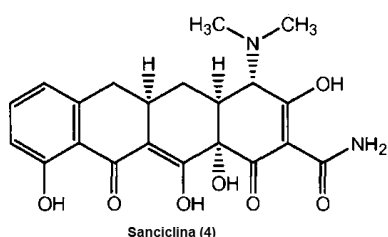
Las tetraciclinas primarias de importancia clínica hoy en día incluyen la tetraciclina (3) (Boothe et al. J. Am. Chem. Soc. 75:4621, 1953), oxitetraciclina (2. Terramycin™) (Finlay et al. Science 111:85, 1950), doxiciclina (Stephens et al. J. Am. Chem. Soc. 85:2643, 1963) y minociclina (Martell et al. J. Med. Chem. 10:44, 1967; Martell et al. J. Med. Chem. 10:359, 1967). Las tetraciclinas ejercen su actividad antimicrobiana por inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas (Bentley y O'Hanlon, Eds., Antinfectives: Recent Advances in Chemistry and Structure-Activity Relationships The Royal Society of Chemistry: Cambridge, Reino Unido, 1997). La mayoría de las tetraciclinas son bacteriostáticas en lugar de bactericidas (Rasmussen et al. Antimicrob. Agents Chemother. 35:2306-11, 1991; Primrose and Wardlaw, Ed. "The Bacteriostatic and Bacteriocidal Action of Antibiotics" Sourcebook of Experiments for the Teaching of Microbiology Society for General Microbiology, Academic Press Ltd., Londres, 1982). Se ha propuesto que después de que la tetraciclina atraviesa la membrana citoplásmica de una bacteria, que la  $Mg^{+2}$ , y este complejo de tetraciclina- $Mg^{+2}$  se une a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano (Goldman et al. Biochemistry 22:359-368, 1983). La unión del complejo al ribosoma inhibe la unión de aminoacilo-ARNt, lo que produce la inhibición de la síntesis de proteínas (Wissmann et al. Forum Mikrobiol. 292-99, 1998; Epe et al. EMBO J. 3:121-26,

1984). También se ha descubierto que las tetraciclinas se unen a la subunidad 40S del ribosoma eucariota; no obstante, no logran concentraciones suficientes en las células eucariotas como para afectar la síntesis de proteínas, ya que no son activamente transportadas en las células eucariotas (Epe et al. FEBS Lett. 213:443-47, 1987).

- 5 Las relaciones estructura-actividad para los antibióticos de tetraciclina se han determinado de manera empírica desde 50 años de modificación sintética de la estructura madre (Sum et al. Curr. Pharm. Design 4:119-32, 1998). Las permutaciones con la porción del vértice superior izquierdo del producto natural, también conocido como dominio hidrófobo, han proporcionado nuevos agentes terapéuticamente activos, mientras que las modificaciones del dominio hidrófobo polar resultan en una pérdida de la actividad. Sin embargo, la naturaleza de su semi-síntesis ha limitado el número de análogos de tetraciclinas que se pueden preparar y estudiar.



- 15 Las tetraciclinas están compuestas por cuatro anillos de seis miembros condensados en forma lineal con una alta densidad de funcionalidad polar y complejidad estereoquímica. En 1962, Woodward y colegas describieron la primera síntesis total de 6-desmetil-6-desoxitetraciclina racémica (sanciclina, 4), la tetraciclina biológicamente activa más simple (Conover et al. J. Am. Chem. Soc. 84:3222-24, 1962). La ruta sintética fue un logro destacado para ese entonces y continuó con la construcción gradual de los anillos en una secuencia lineal de 22 pasos (rendimiento total ~0,003%). La primera síntesis enantioselectiva de (-)-tetraciclina (3) del precursor del anillo A D-glucosamina (34 pasos, 0,002% rendimiento total) fue descrita por Tatsuda y colegas en 2000 (Tatsuta et al. Chem. Lett. 646-47, 2000). Otros planteamientos a la síntesis de antibióticos de tetraciclina, que también procedieron con el ensamblaje gradual del sistema de anillos ABCD comenzando con los precursores D o CD, incluyen la síntesis Shemyakin de (±)-12a-desoxi-5a,6-anhidrotetraciclina (Gurevich et al. Tetrahedron Lett. 8:131, 1967) y la síntesis Muxfeldt de (±)-5-oxitetraciclina (terramicina, 22 pasos, 0,06% de rendimiento) (Muxfeldt et al. J. Am. Chem. Soc. 101:689, 1979).  
25 Debido a la longitud y a la eficiencia deficiente de las pocas rutas existentes a las tetraciclinas, que nunca fueron diseñadas para variabilidad sintética, la síntesis de análogos de tetraciclinas todavía es limitada.

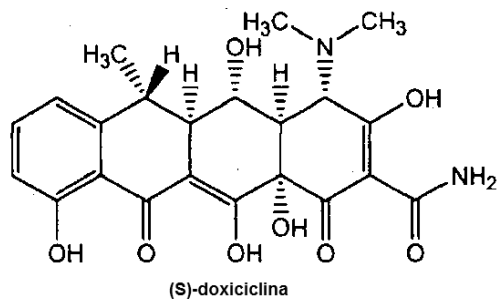
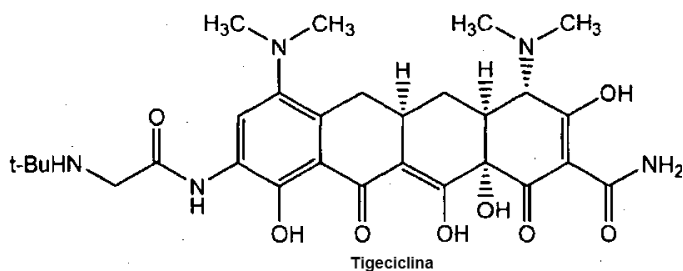


- 30 Permanece la necesidad de una ruta práctica y eficiente a análogos de tetraciclinas, que sea susceptible a la rápida preparación de análogos específicos que puedan ensayarse para una mejor actividad antibacteriana y potencialmente antitumoral. Dicha ruta permitiría la preparación de análogos de tetraciclinas que no se han preparado antes.

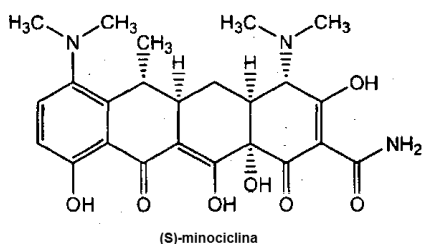
Compendio de la invención

La invención se define en las reivindicaciones anejas.

- 35 La presente invención se centra en los nuevos planteamientos sintéticos para preparar análogos de tetraciclinas. Estos planteamientos sintéticos son particularmente útiles en la preparación de 6-desoxitetraciclinas, que son más estables hacia un ácido y una base que las 6-hidroxitetraciclinas. Doxiciclina y minociclina, las dos tetraciclinas clínicamente más importantes, así como también tigeciclina, un candidato clínico avanzado, son miembros de la clase de 6-desoxitetraciclinas.

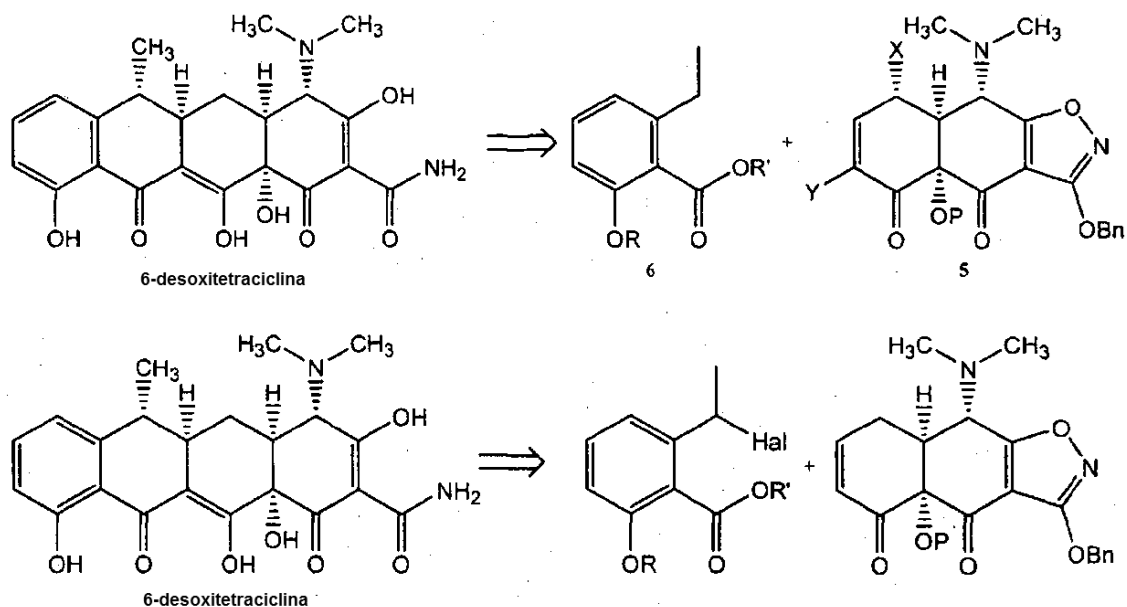


5

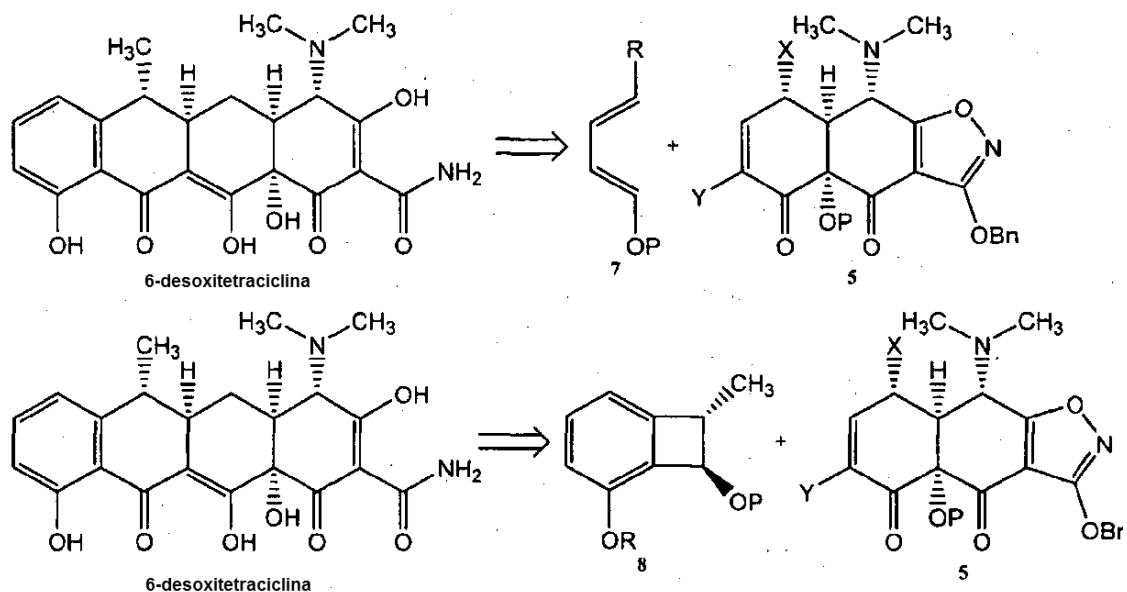


Los planteamientos también son útiles en la preparación de 6-hidroxitetraciclinas, pentaciclinas, hexaciclinas, tetraciclinas C5-sustituidas, tetraciclinas C5-no sustituidas, tetraciclinas con anillos D heterocíclicos y otros análogos de tetraciclinas.

- 10 Estos nuevos planteamientos sintéticos a los análogos de tetraciclina implican una síntesis convergente del sistema de anillos de la tetraciclina que usa una enona quiral funcionalizada (5) como intermedio clave. Este primer planteamiento implica la reacción de la enona con un anión formado por la desprotonación de un toluato (6) o la metalación de un haluro bencílico como se muestra a continuación. La desprotonación de un toluato es particularmente útil para preparar 6-desoxitetraciclinas con o sin un sustituyente C5. La metalación (p. ej., el intercambio de metal-halógeno (p. ej., el intercambio de litio-halógeno), el intercambio de metal-metaloide (p. ej., el intercambio de litio-metaloide)) es particularmente útil para preparar 6-desoxitetraciclinas con o sin un sustituyente C5 como también pentaciclinas. Cualquier reactivo organometálico se puede usar en el proceso de ciclización. Los reactivos particularmente útiles pueden incluir reactivos de litio, reactivos Grignard, reactivos con metales de valencia cero y complejos ato. En determinadas realizaciones, se pueden preferir condiciones más moderadas para la reacción de ciclización.
- 15
- 20

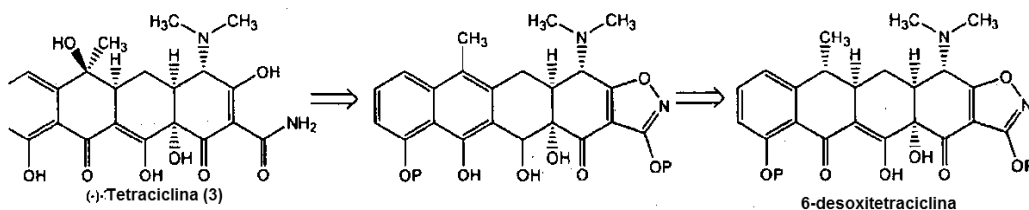


5 El segundo planteamiento implica someter a reacción la enona (5) en una reacción de tipo Diels-Alder con un dieno (7) o un benzociclobutenol (8).



10 En ambos planteamientos, la enona quiral proporciona anillos A y B funcionalizados del núcleo de tetraciclina, y el anillo D deriva del toluato (6), haluro bencílico o benzociclobutenol (8). En unir estas dos porciones de la molécula entre sí en un modo estereoselectivo, se forma el anillo C. Estos planteamientos no solamente permiten la síntesis estereoselectiva y eficiente de una amplia variedad de análogos de tetraciclinas nunca antes preparados, sino que además permiten la preparación de análogos de tetraciclinas en los que el anillo D se reemplaza con un heterociclo, un anillo de 5 miembros o el otro sistema de anillos. También permiten la preparación de diversas pentaciclinas o ciclinas superiores que contienen carbociclos y heterociclos aromáticos y no aromáticos.

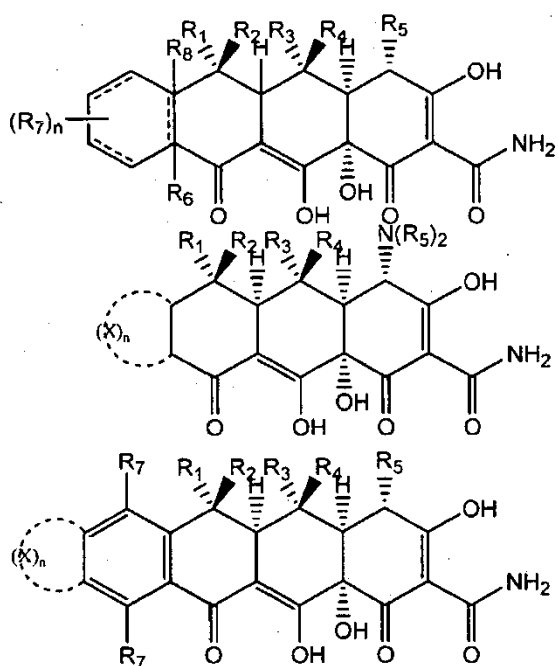
15 A través de la oxidación en C6 de los análogos 6-desoxitetraclina, los análogos de 6-oxitetraclina se pueden preparar como se muestra en el esquema que sigue:

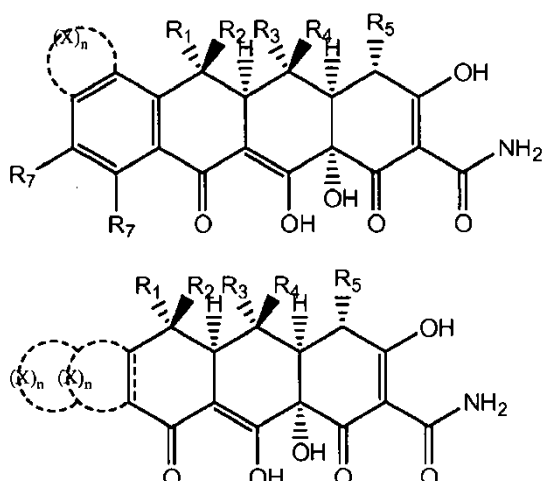


La 6-desoxitetraciclina se transforma en un intermedio naftol aromático que se somete a autooxidación espontánea para formar el hidroperóxido. La hidrogenólisis del hidroperóxido resulta en la 6-oxitetraciclina. Esta oxidación de los análogos de 6-desoxitetraciclina se puede usar para preparar tetraciclinas en las que el anillo D se reemplaza con un heterociclo, un anillo de 5 miembros u otro sistema de anillos así como también pentaciclinas y otras policiclinas que contienen carbociclos y heterociclos aromáticos y no aromáticos.

La presente invención no solamente da a conocer métodos sintéticos para preparar estos análogos de tetraciclinas sino además los intermedios, incluidos enonas quirales (5), toluatos (6), dienos (7), haluros bencílicos y benzociclobutenol (8), utilizados en estas síntesis, y nuevos derivados a los que estos acceden.

Algunas de las amplias clases de compuestos disponibles a través de estos nuevos planteamientos y consideradas parte de la presente invención incluyen tetraciclinas y diversos análogos. Las subclases importantes de tetraciclinas incluyen 6-desoxitetraciclinas con o sin un grupo C5-hidroxilo y 6-hidroxitetraciclinas con o sin un grupo C5-hidroxilo. Muchos de los análogos disponibles a través de estos nuevos planteamientos nunca han sido sintetizados, dadas las limitaciones de los planteamientos semi-sintéticos y las síntesis totales anteriores. Por ejemplo, a ciertas sustituciones alrededor del anillo D se accede usando las nuevas metodologías de la presente invención. En ciertas clases de compuestos de la invención, el anillo D de los análogos de tetraciclina, que por lo general es un anillo fenilo, se reemplaza con un resto heterocíclico, que puede ser bicíclico o tricíclico. En otras clases, el anillo D se reemplaza con un anillo no aromático. El tamaño del anillo D tampoco se limita a anillos de seis miembros, sino que puede tener tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros, siete miembros o más. En el caso de pentaciclinas, los cinco anillos pueden o no tener disposición lineal. Cada uno de los anillos D y E puede ser heterocíclico o carbocíclico, puede ser aromático o no aromático y puede contener cualquier número de átomos en el intervalo de tres a diez átomos. Además, se pueden preparar ciclinas superiores tales como hexaciclinas. En ciertos casos, el anillo C puede no formarse totalmente, conduciendo a diciclinas con el sistema de anillos condensado A-B intacto. Los compuestos de la invención incluyen isómeros, estereoisómeros, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros, formas protegidas y sales de cualquier compuesto particular.





- 5 La presente invención también incluye intermedios útiles en la síntesis de los compuestos de la presente invención. Estos intermedios incluyen enonas quirales, toluatos, haluros bencílicos y benzociclobutenol. Los intermedios incluyen diversas formas sustituidas, isómeros, tautómeros, estereoisómeros y sus sales.

Los compuestos para uso en los métodos de tratamiento y la composición farmacéutica pueden incluir los nuevos compuestos de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas pueden también incluir un excipiente farmacéuticamente aceptable. Los métodos y composiciones farmacéuticas se pueden utilizar para tratar cualquier infección, lo que incluye cólera, gripe, bronquitis, acné, paludismo, infecciones de las vías urinarias, enfermedades de transmisión sexual incluidas sífilis y gonorrea, enfermedad de Legionnaires, enfermedad de Lyme, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tífus, plaga bubónica, gangrena gaseosa, leptospirosis, tos ferina y ántrax. En determinadas realizaciones, las infecciones son causadas por organismos resistentes a la tetraciclina. En ciertos casos, los compuestos de la invención exhiben actividad antineoplásica o antiproliferativa, en cuyo caso los compuestos pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y retinopatía diabética. Los compuestos para uso en los métodos y composiciones se pueden usar para tratar enfermedad en seres humanos y otros animales, incluidos animales domesticados. Se puede emplear cualquier modo de administración, incluida la administración oral y parenteral de la composición farmacéutica.

Dado el trabajo anterior en la síntesis de las tetraciclinas, las presentes estrategias inventivas representan un descubrimiento, dando a conocer nuevas rutas sintéticas a las tetraciclinas y varios análogos. La capacidad de preparar una amplia variedad de análogos de tetraciclinas y el uso de algunos de estos compuestos en el tratamiento de enfermedades tales como cáncer y enfermedades infecciosas representa un avance no solamente en la química orgánica sintética sino también en medicina. La clase de antibióticos de tetraciclinas ha jugado un papel en el tratamiento de enfermedades infecciosas en medicina humana y veterinaria durante los últimos 50 años; no obstante, con el gran uso de estos antibióticos durante muchos años, la resistencia se ha convertido en un problema importante. La presente invención posibilita el desarrollo de análogos de tetraciclinas con actividad contra los organismos resistentes a la tetraciclina. Por lo tanto, los desarrollos que se describen en este documento permitirán que la clase de antibiótico de tetraciclina siga formando parte del arsenal terapéutico del médico contra enfermedades infecciosas.

#### Definiciones

Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en más detalle a continuación. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75th d., portada interna, y los grupos funcionales específicos se definen en general como se describe allí. Asimismo, los principios generales de química orgánica, así como también los restos funcionales específicos y la radiactividad, se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999,

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla todos esos compuestos, incluidos los isómeros *cis* y *trans*, los enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos esos isómeros, así como sus mezclas, tienen como fin incluirse en la presente invención.

Las mezclas isoméricas que contienen cualquiera de una diversidad de relaciones isoméricas se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, si se combinan solamente dos isómeros, las mezclas que contienen relaciones isoméricas de 50:50, 60:40, 70:30, 80:20, 90:10, 95:5, 96:4, 97:3, 98:2, 99:1 o 100:0 se contemplan todas en la presente invención. Los expertos en la técnica apreciarán fácilmente que se contemplan relaciones análogas para mezclas isoméricas más complejas.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar por síntesis asimétrica, o por derivación con un auxiliar quiral, en donde la mezcla diastereomérica resultante se separa y el grupo auxiliar se escinde para proveer los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, si la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como amino, o un grupo funcional ácido, tal como carboxilo, las sales diastereoméricas se forman con un ácido o base ópticamente apropiado, seguido de resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros.

El experto en la técnica apreciará que los métodos sintéticos, como se describe en este documento, utilizan una diversidad de grupos protectores. Por "grupo protector", tal como se emplea en la presente memoria, se entiende que un resto funcional particular, p. ej., O, S o N, es transitoriamente bloqueado para poder llevar a cabo una reacción selectivamente en otro sitio reactivo en un compuesto multifuncional. En realizaciones preferidas, un grupo protector reacciona selectivamente con buen rendimiento para dar un sustrato protegido que es estable a las reacciones proyectadas; el grupo protector debe ser selectivamente extraíble con buen rendimiento, preferiblemente reactivos no tóxicos que no atacan a los otros grupos funcionales; el grupo protector forma un derivado fácilmente separable (más preferiblemente sin la generación de nuevos centros estereogénicos); y el grupo protector tiene un mínimo de funcionalidad adicional para evitar otros sitios de reacción. Como se detalla en este documento, se pueden utilizar grupos protectores de oxígeno, azufre, nitrógeno y carbono. Los grupos protectores hidroxilo incluyen metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), *t*-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), *p*-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (*p*-AOM), guaiacolmetilo (GUM), *t*-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2,2-tricloroetoximetilo, bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofurano-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, *t*-butilo, alilo, *p*-clorofenilo, *p*-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo, *p*-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, *o*-nitrobencilo, *p*-nitrobencilo, *p*-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, *p*-cianobencilo, *p*-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, *p,p'*-dinitrobenzidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo,  $\alpha$ -naftildifenilmetilo, *p*-metoxifenildifenilmetilo, di(*p*-metoxifenil)fenilmetilo, tri(*p*-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzoitiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, *t*-butildimetilsililo (TBDMS), *t*-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, tri-*p*-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), *t*-butilmetoxifenilsililo (TBMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, *p*-cloropropionato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenoditio)pentanoato (levulinoiloditioacetato), pivaloato, adamantanoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, *p*-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato), alquil metil carbonato, 9-fluorenilmetil carbonato (Fmoc), alquil etil carbonato, alquil 2,2,2-tricloroetil carbonato (Troc), 2-(trimetilsilil)etil carbonato (TMSEC), 2-(fenilsulfonil) etil carbonato (Psec), 2-(trifenilfosfino) etil carbonato (Peoc), alquil isobutil carbonato, alquil vinil carbonato alquil alil carbonato, alquil *p*-nitrofenil carbonato, alquil bencil carbonato, alquil *p*-metoxibencil carbonato, alquil 3,4-dimetoxibencil carbonato, alquil *o*-nitrobencil carbonato, alquil *p*-nitrobencil carbonato, alquil S-bencil tiocarbonato, 4-etoxi-1-naftil carbonato, metil ditiocarbonato, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, *o*-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etil, 4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutil)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (*E*)-2-metil-2-butenaoato, *o*-(metoxicarbonil)benzoato,  $\alpha$ -naftoato, nitrato, alquil *N,N,N,N'*-tetrametilfosforodiamidato, alquil *N*-fenilcarbamatato, borato, dimetilfosfinotioilo, alquil 2,4-dinitrofenilsulfenato, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). Para 1,2- o 1,3-diol protectores, los grupos protectores incluyen metileno acetal, etilideno acetal, 1-*t*-butiletilideno cetal, 1-feniletilideno cetal, (4-metoxifenil)etilideno acetal, 2,2,2-tricloroetilideno acetal, acetona, ciclohexilideno cetal, cicloheptilideno cetal, bencilideno acetal, *p*-metoxibencilideno acetal, 2,4-dimetoxibencilideno cetal, 3,4-dimetoxibencilideno acetal, 2-nitrobencilideno acetal, metoximetileno acetal, etoximetileno acetal, dimetoximetileno orto éster, 1-metoxietilideno orto éster, 1-etoxietilideno orto éster, 1,2-dimetoxietilideno orto éster,  $\alpha$ -metoxibencilideno orto éster, derivado de 1-(*N,N*-dimetilamino)etilideno, derivado de  $\alpha$ -(*N,N*-dimetilamino)bencilideno,  $\alpha$ -clorociclohexilideno orto éster, grupo di-*t*-butilsilileno (DTBS), derivado de 1,3-(1,1,3,3-tetraisopropildisiloxanilideno) (TIPDS), derivado de tetra-*t*-butoxidisiloxano-1,3-diilideno (TBDS), carbonatos cíclicos, boronatos cíclicos, boronato de etilo y boronato de fenilo. Los grupos protectores de amino incluyen metil carbamato, etil carbamato, 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), 9-(2-



sulfo)fluorenilmetil carbamato, 9-(2,7-dibromo)fluorenilmetil carbamato, 2,7-di-*t*-butil-[9-(10,10-dioxo-10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metil carbamato (DBD-Tmoc), 4-metoxifenacil carbamato (Phenoc), 2,2,2-tricloroetil carbamato (Troc), 2-trimetilsililetil carbamato (Teoc), 2-feniletil carbamato (hZ), 1-(1-adamantil)-1-metiletil carbamato (Adpoc), 1,1-dimetil-2-haloetil carbamato, 1,1-dimetil-2,2-dibromoetil carbamato (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetil carbamato (TCBOC), 1-metil-1-(4-bifenilil)etil carbamato (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butilfenil)-1-metiletil carbamato (*t*-Bumeoc), 2-(2'- and 4'-piridil)etil carbamato (Pyoc), 2-(*N,N*-diciclohexilcarboxamido)etil carbamato, *t*-butil carbamato (BOC), 1-adamantil carbamato (Adoc), vinil carbamato (Voc), alil carbamato (Alloc), 1-isopropilalil carbamato (Ipaoc), cinnamil carbamato (Coc), 4-nitrocinnamil carbamato (Noc), 8-quinolil carbamato, *N*-hidroxipiperidinil carbamato, alquilditio carbamato, bencil carbamato (Cbz), *p*-metoxibencil carbamato (Moz), *p*-nitobencil carbamato, *p*-bromobencil carbamato, *p*-clorobencil carbamato, 2,4-diclorobencil carbamato, 4-metilsulfonilbencil carbamato (Msz), 9-anthrilmetil carbamato, difenilmetil carbamato, 2-metiltioetil carbamato, 2-metilsulfoniletil carbamato, 2-(*p*-toluenosulfonil)etil carbamato, [2-(1,3-ditianil)]metil carbamato (Dmoc), 4-metiltiofenil carbamato (Mtpc), 2,4-dimetiltiofenil carbamato (Bmpc), 2-fosfonioetil carbamato (Peoc), 2-trifenilfosfonioisopropil carbamato (Ppoc), 1,1-dimetil-2-cianoetil carbamato, *m*-cloro-*p*-aciloxibencil carbamato, *p*-(dihidroxiboril)bencil carbamato, 5-benzisoxazolilmetil carbamato, 2-(trifluorometil)-6-chromonilmetil carbamato (Tcroc), *m*-nitrofenil carbamato, 3,5-dimetoxibencil carbamato, *o*-nitrobencil carbamato, 3,4-dimetoxi-6-nitrobencil carbamato, fenil(*o*-nitrofenil)metil carbamato, derivado de fenotiazinil-(10)-carbonilo, derivado de *N'*-*p*-toluenosulfonilaminocarbonilo, derivado de *N'*-fenilaminotiocarbonilo, *t*-amil carbamato, *S*-bencil tiocarbamato, *p*-cianobencil carbamato, ciclobutil carbamato, ciclohexil carbamato, ciclopentil carbamato, ciclopropilmetil carbamato, *p*-deciloxibencil carbamato, 2,2-dimetoxicarbonilvinil carbamato, *o*-(*N,N*-dimetilcarboxamido)bencil carbamato, 1,1-dimetil-3-(*N,N*-dimetilcarboxamido)propil carbamato, 1,1-dimetilpropinil carbamato, di(2-piridil)metil carbamato, 2-furanoilmetil carbamato, 2-iodoetil carbamato, isobornil carbamato, isobutil carbamato, isonicotinil carbamato, *p*-(*p*-metoxifenilazo)bencil carbamato, 1-metilciclobutil carbamato, 1-metilciclohexil carbamato, 1-metil-1-ciclopropilmetil carbamato, 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etil carbamato, 1-metil-1-(*p*-fenilazofenil)etil carbamato, 1-metil-1-feniletil carbamato, 1-metil-1-(4-piridil)etil carbamato, fenil carbamato, *p*-(fenilazo)bencil carbamato, 2,4,6-tri-*t*-butilfenil carbamato, 4-(trimetilammonium)bencil carbamato, 2,4,6-trimetilbencil carbamato, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de *N*-benzoilfenilalanilo, benzamida, *p*-fenilbenzamida, *o*-nitrofenilacetamida, *o*-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (*N'*-ditiobenciloxicarbonilamino)acetamida, 3-(*p*-hidroxifenil)propanamida, 3-(*o*-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(*o*-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(*o*-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, *o*-nitrocinnamida, derivado de *N*-acetilmietionina, *o*-nitrobenzamida, *o*-(benzoiloximetil)benzamida, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, *N*-ftalimida, *N*-ditiassuccinimida (Dts), *N*-2,3-difenilmaleimida, *N*-2,5-dimetilpirrol, aducto de *N*-1,1,4,4-tetrametildisililazaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituido, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 1-sustituido, 3,5-dinitro-4-piridone, *N*-metilamina 1-sustituido, *N*-alilamina, *N*-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), *N*-3-acetoxipropilamina, *N*-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-piridin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, *N*-bencilamina, *N*-di(4-metoxifenil)metilamina, *N*-5-dibenzosuberilamina, *N*-trifenilmetilamina (Tr), *N*-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), *N*-9-fenilfluorenilamina (PhF), *N*-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenoamina, *N*-ferrocenilmetilamino (Fcm), *N'*-óxido de *N*-2-picolilamino, *N*-1,1-dimetiltioetilenoamina, *N*-bencilidenoamina, *N*-*p*-metoxibencilidenoamina, *N*-difenilmetilenoamina, *N*-[(2-piridil)mesitil]metilenoamina, *N*-(*N',N'*-dimetilaminometileno)amina, *N,N'*-isopropilidenediamina, *N*-*p*-nitrobencilidenoamina, *N*-salicilidenoamina, *N*-5-clorosalicilidenoamina, *N*-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenoamina, *N*-ciclohexilidenoamina, *N*-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivado de *N*-borano, derivado de ácido *N*-difenilborínico, *N*-[fenil(pentacarbonilcromo- o tungsteno)carbonil]amina, quelato de *N*-cobre, quelato de *N*-zinc, *N*-nitroamina, *N*-nitrosoamina, *N*-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetilfosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), dialquil fosforamidatos, dibencil fosforamidato, difenil fosforamidato, bencenosulfenamida, *o*-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida, 3-nitropiridinasulfenamida (Npis), *p*-toluenosulfenamida (Ts), bencenosulfenamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfenamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfenamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfenamida (Mte), 4-metoxibencenosulfenamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfenamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfenamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfenamida (Pmc), metanosulfenamida (Ms), β-trimetilsililetanosulfenamida (SES), 9-antracenosulfenamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfenamida (DNMBS), bencilsulfenamida, trifluorometilsulfenamida y fenacilsulfenamida..

Los grupos protectores ilustrativos se detallan en este documento, no obstante, se ha de apreciar que la presente invención no está limitada a estos grupos protectores; en cambio, se puede identificar fácilmente una diversidad de grupos protectores equivalentes adicionales empleando los criterios ya descritos y usarse en el método de la presente invención. Además, se describe una variedad de grupos protectores en Protective Groups in Organic Synthesis, Tercera Edición. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, Nueva York: 1999,

Se ha de apreciar que los compuestos, como se describen en la presente memoria, pueden sustituirse con cualquier número de sustituyentes o restos funcionales. En general, el término "sustituido" o bien precedido por el término "opcionalmente" o no, y los sustituyentes contenidos en las fórmulas de la presente invención, hacen referencia al reemplazo de radicales hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado. Cuando más de una posición en cualquier estructura determinada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado

- de un grupo especificado, el sustituyente puede ser o bien igual o distinto en cada posición. Tal como se emplea en la presente memoria, se contempla que el término "sustituido" incluye todos los sustituyentes de compuestos orgánicos permisibles. En un aspecto amplio, los sustituyentes permisibles incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos.
- 5 Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente permisible de los compuestos orgánicos descritos en este documento, que satisfagan las valencias de los heteroátomos. A su vez, la presente invención no se limita en modo alguno a los sustituyentes permisibles de los compuestos orgánicos. Las combinaciones y variables de sustituyentes contempladas por la presente invención son preferiblemente aquellas que resultan en la formación de compuestos
- 10 estables útiles en el tratamiento, por ejemplo, de enfermedades infecciosas o trastornos proliferativos. El término "estable", tal como se emplea en la presente invención, se refiere preferiblemente a compuestos que poseen estabilidad suficiente para permitir la elaboración y que mantienen la integridad del compuesto por un periodo de tiempo suficiente para ser detectados y preferiblemente por un periodo de tiempo suficiente para ser útiles para los fines que se detallan en el presente documento.
- 15 El término "alifático", tal como se emplea en la presente memoria, incluye hidrocarburos alifáticos saturados e insaturados, de cadena lineal (es decir, no ramificada), ramificados, acíclicos, cíclicos o policíclicos, que están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos funcionales. Como apreciará el experto en la técnica, "alifático" tiene como fin incluir, aunque sin limitarse a ello, restos alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo. Por lo tanto, tal como se emplea en este documento, el término "alquilo" incluye grupos alquilo
- 20 lineales, ramificados y cíclicos. Una convención análoga se aplica a otros términos genéricos tales como "alquenilo", "alquinilo" y similares. Asimismo, tal como se emplean en la presente memoria, los términos "alquilo", "alquenilo", "alquinilo" y similares abarcan grupos sustituidos y no sustituidos. En ciertas realizaciones, tal como se emplea en la presente memoria, "alquilo inferior" se utiliza para indicar aquellos grupos alquilo (cíclicos, acíclicos sustituidos, no sustituidos, ramificados o no ramificados) que tienen 1-6 átomos de carbono.
- 25 En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. Incluso
- 30 en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-4 átomos de carbono. Los grupos alifáticos ilustrativos incluyen, por tanto, aunque sin limitarse a ello, por ejemplo, restos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, ciclopropilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopropilo, vinilo, alilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, ciclobutilo, -CH<sub>2</sub>-ciclobutilo, n-pentilo, sec-pentilo, isopentilo, terc-pentilo, ciclopentilo, -CH<sub>2</sub>-ciclopentilo, n-hexilo, sec-hexilo, ciclohexilo, -CH<sub>2</sub>-ciclohexilo y similares, que nuevamente, pueden portar uno o más sustituyentes. Los grupos alquenilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, por ejemplo, etenilo, propenilo, butenilo, 1-metil-2-buten-1-ilo y similares. Los grupos alquinilo representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.
- 35 El término "alcoxi" o "tioalquilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un grupo alquilo, como se definió previamente, unido a la molécula madre a través de un átomo de oxígeno o a través de un átomo de azufre.
- 40 En ciertas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen 1-20 átomos de carbono alifático. En determinadas realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alquilo, alquenilo y alquinilo contienen 1-4
- 45 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de alcoxi incluyen, aunque sin limitarse a ello, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, terc-butoxi, neopentoxi y n-hexoxi. Los ejemplos de tioalquilo incluyen, aunque sin limitarse a ello, metiltio, etiltio, propiltio, isopropiltio, n-butiltio y similares.
- El término "alquilamino" se refiere a un grupo que tiene la estructura -NHR', en donde R' es alifático, como se define en este documento. En determinadas realizaciones, el grupo alifático contiene 1-20 átomos de carbono alifáticos. En
- 50 otras determinadas realizaciones, el grupo alifático contiene 1-10 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, el grupo alifático empleado en la invención contiene 1-8 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, el grupo alifático contiene 1-6 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, el grupo alifático contiene 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen, aunque sin limitarse a ello, metilamino, etilamino, n-propilamino, iso-propilamino, ciclopropilamino, n-butilamino, terc-butilamino, neopentilamino, n-pentilamino, hexilamino, ciclohexilamino y similares.
- 55 El término "dialquilamino" hace referencia a un grupo que tiene la estructura -NRR', en donde R y R' son cada uno un grupo alifático, como se define en este documento. R y R' pueden ser iguales o diferentes en un resto dialquilamino. En determinadas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-20 átomos de carbono alifáticos. En determinadas realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-10 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alifáticos empleados en la invención contienen 1-8 átomos de carbono alifáticos. Incluso en
- 60

otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-6 átomos de carbono alifáticos. Incluso en otras realizaciones, los grupos alifáticos contienen 1-4 átomos de carbono alifáticos. Los ejemplos de grupos dialquilamino incluyen, aunque sin limitarse a ello, dimetilamino, metil etilamino, dietilamino, metilpropilamino, di(n-propil)amino, di(isopropil)amino, di(ciclopropil)amino, di(n-butil)amino, di(terc-butil)amino, di(neopentil)amino, di(n-pentil)amino, di(hexil)amino, di(ciclohexil)amino y similares. En determinadas realizaciones, R y R' están unidos para formar una estructura cíclica. La estructura cíclica resultante puede ser aromática o no aromática. Los ejemplos de grupos diaminoalquilo cíclicos incluyen, aunque sin limitarse a ello, aziridinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, 1,3,4-trianolilo y tetrazolilo.

Algunos ejemplos de sustituyentes de los restos alifáticos anteriormente descritos (y otros) de los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos; heteroalifáticos; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)R<sub>x</sub>; -CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>); -CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sub>x</sub>; -OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub> en donde cada caso de R<sub>x</sub> incluye independientemente, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en este documento puede ser ramificado o no ramificado, cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en este documento pueden ser sustituidos o no sustituidos. Otros ejemplos de sustituyentes en general aplicables se ilustran en las realizaciones específicas que se exponen en los Ejemplos descritos en este documento.

En general, los términos "arilo" y "heteroarilo", tal como se emplean en este documento, se refieren a restos estables mono- o policíclicos, heterocíclicos, policíclicos y poliheterocíclicos insaturados que preferiblemente tienen 3-14 átomos de carbono, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido. Los sustituyentes incluyen, aunque sin limitarse a ello, cualquiera de los sustituyentes anteriormente mencionados, es decir, los sustituyentes enumerados para restos alifáticos, o para otros restos descritos en la presente memoria, que resultan en la formación de un compuesto estable. En determinadas realizaciones de la presente invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillos carbocíclico mono- o bicíclico que tiene uno o dos restos aromáticos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y similares. En determinadas realizaciones de la presente invención, el término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un radical aromático cíclico que tiene de cinco a diez átomos de anillo de los cuales un átomo de anillo se selecciona entre S, O y N; cero, uno o dos átomos de anillos son heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de S, O y N; y los átomos de anillo restantes son carbono, en donde el radical está unido al resto de la molécula a través de cualquiera de los átomos de anillo, como por ejemplo piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tiofenilo, furanoilo, quinolinilo, isoquinolinilo y similares.

Se ha de apreciar que los grupos arilo y heteroarilo pueden no estar sustituidos o estar sustituidos, en donde la sustitución incluye el reemplazo de uno, dos, tres o más de los átomos de hidrógeno independientemente con cualquiera de uno o más de los siguientes restos que incluyen, aunque sin limitarse a ello: restos alifáticos; heteroalifáticos; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)R<sub>x</sub>; -CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>); -CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sub>x</sub>; -OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>, en donde cada caso de R<sub>x</sub> independientemente incluye, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde cada uno de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en este documento pueden ser cíclicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en este documento puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos adicionales de sustituyentes generalmente aplicables se ilustran en las realizaciones específicas que se muestran en los Ejemplos descritos en este documento.

El término "cicloalquilo", tal como se emplea en esta memoria, se refiere específicamente a grupos que tienen tres a siete, preferiblemente tres a diez átomos de carbono. Los cicloalquilos adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y similares que, como en el caso de otros restos alifáticos, heteroalifáticos o heterocíclicos, pueden estar opcionalmente sustituidos con sustituyentes que incluyen, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)R<sub>x</sub>; -CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>); -CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sub>x</sub>; -OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>, en donde cada caso de R<sub>x</sub> incluye independientemente, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en este documento puede ser cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en este documento puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos adicionales de sustituyentes en general aplicables se ilustran en las realizaciones específicas que se exponen en los Ejemplos descritos en este documento.

El término "heteroalifático", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a restos que contienen uno o más átomos de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio, p. ej., en lugar de átomos de carbono. Los restos heteroalifáticos pueden ser ramificados, no ramificados, cíclicos o acíclicos e incluyen heterociclos saturados e insaturados tales como morfolino, pirrolidinilo, etc. En determinadas realizaciones, los restos heteroalifáticos son sustituidos por el reemplazo independiente de uno o más de los átomos de hidrógeno con uno o más restos que incluyen, aunque sin limitarse a ello, restos alifáticos; heteroalifáticos; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)R<sub>x</sub>; -CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>); -CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sub>x</sub>; -OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>, en donde en cada caso R<sub>x</sub> independientemente incluye, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en este documento puede ser cíclico o acíclico, ramificado o no ramificado, sustituido o no sustituido, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en este documento puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos adicionales de sustituyentes en general aplicables se ilustran con las realizaciones específicas que se exponen en los Ejemplos descritos en este documento.

Los términos "halo" y "halógeno", tal como se emplean en la presente memoria, se refieren a un átomo seleccionado de flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "haloalquilo" representa un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene uno, dos o tres átomos de halógeno y se ejemplifica con grupos tales como clorometilo, bromoetilo, trifluorometilo y similares.

El término "heterocicloalquilo" o "heterociclo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un anillo no aromático de 5, 6 o 7 miembros o un grupo policíclico que incluye, aunque sin limitarse a ello, un grupo bi- o tricíclico que comprende anillos de seis miembros condensados que tienen entre uno y tres heteroátomos seleccionados independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, en donde (i) cada anillo de 5 miembros tiene 0 a 1 dobles enlaces y cada anillo de 6 miembros tiene 0 a 2 dobles enlaces, (ii) los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden opcionalmente oxidarse, (iii) el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado, y (iv) cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente mencionados puede estar condensado a un anillo benceno. Los heterociclos representativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo y tetrahydrofurilo. En determinadas realizaciones, un grupo "heterocicloalquilo o heterociclo sustituido" como se emplea en la presente memoria hace referencia a un grupo heterocicloalquilo o heterociclo, como se definió precedentemente, sustituido con el reemplazo independiente de uno, dos o tres de los átomos de hidrógeno dispuestos allí, aunque sin limitarse a ello alifáticos; heteroalifáticos; arilo; heteroarilo; arilalquilo; heteroarilalquilo; alcoxi; ariloxi; heteroalcoxi; heteroariloxi; alquiltio; ariltio; heteroalquiltio; heteroariltio; -F; -Cl; -Br; -I; -OH; -NO<sub>2</sub>; -CN; -CF<sub>3</sub>; -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>; -CHCl<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>; -CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; -C(O)R<sub>x</sub>; -CO<sub>2</sub>(R<sub>x</sub>); -CON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -OC(O)R<sub>x</sub>; -OCO<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -OCON(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -N(R<sub>x</sub>)<sub>2</sub>; -S(O)<sub>2</sub>R<sub>x</sub>; -NR<sub>x</sub>(CO)R<sub>x</sub>, en donde cada caso de R<sub>x</sub> independientemente incluye, aunque sin limitarse a ello, sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilo, heteroarilo, arilalquilo o heteroarilalquilo, en donde cualquiera de los sustituyentes alifáticos, heteroalifáticos, arilalquilo o heteroarilalquilo descritos anteriormente y en este documento pueden ser cíclicos o acíclicos, ramificados o no ramificados, sustituidos o no sustituidos, y en donde cualquiera de los sustituyentes arilo o heteroarilo descritos anteriormente y en este documento puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos adicionales de sustituyentes en general aplicables se ilustran con las realizaciones específicas que se exponen en los Ejemplos que se describen en la presente memoria.

"Carbociclo": El término "carbociclo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a un anillo aromático o no aromático, en el que cada átomo del anillo es un átomo de carbono.

"Independientemente seleccionado": La expresión "independientemente seleccionado" se emplea en la presente memoria para indicar que los grupos R pueden ser idénticos o diferentes.

"Etiquetado": Tal como se emplea en la presente memoria, el término "etiquetado" se refiere a que un compuesto tiene por lo menos un elemento isótopo o compuesto químico unido para permitir la detección del compuesto. En general, las etiquetas típicamente se clasifican en tres clases: a) etiquetas isotópicas, que pueden ser isótopos pesados o radiactivos, incluidos, aunque sin limitarse a ello, <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>67</sup>Ga, <sup>99m</sup>Tc (Tc-99m), <sup>111</sup>In, <sup>123</sup>I, <sup>125</sup>I, <sup>169</sup>Yb y <sup>186</sup>Re; b) etiquetas inmunes, que pueden ser anticuerpos o antígenos, que pueden estar unidos a enzimas (tales como peroxidasa de rábano picante) que producen agentes detectables; y c) tintes coloreados, luminiscentes, fosforescentes o fluorescentes. Se apreciará que las etiquetas pueden incorporarse al compuesto en cualquier posición que no interfiera con la actividad biológica o característica del compuesto que se esté detectando. En determinadas realizaciones, los átomos de hidrógeno en el compuesto se reemplazan con átomos de deuterio (<sup>2</sup>H) para demorar la degradación del compuesto *in vivo*. Debido a los efectos de los isótopos, la degradación enzimática de las tetraciclinas deuteradas se puede ralentizar aumentando de esta manera la semivida del compuesto *in vivo*. En determinadas realizaciones de la invención, se utiliza etiquetado de fotoafinidad para el esclarecimiento directo de las interacciones intermoleculares en los sistemas biológicos. Se puede emplear una variedad de fotóforos conocidos, principalmente basándose en la fotoconversión de compuestos diazo, azidas o diazirinas a nitrenos o

carbenos (Véase, Bailey, H., Photogenerated Reagents in Biochemistry and Molecular Biology (1983), Elsevier, Amsterdam.). En determinadas realizaciones de la invención, las etiquetas de fotoafinidad empleadas son o-, m- y p-azidobenzoílos, sustituidos con uno o más restos halógeno que incluyen, aunque sin limitarse a ello, ácido 4-azido-2,3,5,6-tetrafluorobenzoico.

- 5 "Tautómeros": Tal como se emplea en esta memoria, el término "tautómeros" se refiere a isómeros particulares de un compuesto en el que un hidrógeno y un doble enlace tienen la posición cambiada con respecto a los otros átomos de la molécula. Para que exista un par de tautómeros debe haber un mecanismo de interconversión. Los ejemplos de tautómeros incluyen formas ceto-enol, formas imina-enamina, formas amida-imino alcohol, formas amidina-aminidina, formas nitroso-oxima, formas tio cetona-enotiol, formas N-nitroso-hidroxiato, formas nitro-ací-
- 10 nitro y formas piridona-hidroxipiridina.

Las definiciones de términos no químicos que se utilizan en la memoria incluyen:

- "Animal": El término animal, tal como se emplea en la presente memoria, hace referencia a seres humanos y a animales no humanos, incluidos, por ejemplo, mamíferos, aves, reptiles, anfibios y peces. Preferiblemente, el animal no humano es un mamífero (p. ej., un roedor, un ratón, una rata, un conejo, un mono, un perro, un gato o un cerdo).
- 15 Un animal no humano puede ser un animal transgénico.

"Asociado con": Cuando dos entidades están "asociadas" una a la otra, como se describe en este documento, están unidas por una interacción directa o indirecta covalente o no covalente. Las interacciones no covalentes deseables incluyen enlace de hidrógeno, interacciones van der Waals, interacciones hidrófobas, interacciones magnéticas, interacciones electrostáticas, etc.

- 20 "Cantidad eficaz ": En general, la "cantidad eficaz" de un agente activo o de las micropartículas se refiere a una cantidad suficiente para producir la respuesta biológica deseada. Como apreciará el experto en la técnica, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención puede variar dependiendo de factores tales como el criterio de valoración biológica deseado, la farmacocinética del compuesto, la enfermedad que se esté tratando, el modo de administración y el paciente. Por ejemplo, la cantidad eficaz de un antibiótico análogo de tetraciclina es la cantidad
- 25 que resulta en una concentración suficiente en el sitio de la infección para exterminar el microorganismo que causa la infección (bactericida) o para inhibir la reproducción de dichos microorganismos (bacterioestático). En otro ejemplo, la cantidad eficaz de antibiótico análogo de tetraciclina es la cantidad suficiente para revertir los signos y síntomas clínicos de la infección, incluidos fiebre, enrojecimiento, calor, dolor, escalofríos, cultivos y producción de pus.

- 30 Breve descripción de los dibujos

La *Figura 1* muestra la síntesis modular de tetraciclina y análogos de tetraciclina comenzando por ácido benzoico.

La *Figura 2* representa la síntesis total de (-)-tetraciclina comenzando por ácido benzoico y que implica una reacción Diels-Alder o-quinona dimetida entre la enona quiral 10 y el benzociclobutenol 11, El rendimiento general para la síntesis de la etapa 17 fue 1,1%.

- 35 La *Figura 3* es la síntesis total de (-)-doxiciclina en 18 pasos (rendimiento total 8,2%). La síntesis incluye la reacción de la enona quiral 23 con el anión 24 para producir el núcleo de tetraciclina. Las primeras once etapas son idénticas a las primeras siete etapas de la síntesis de (-)-tetraciclina que se muestran en la *Figura 2*.

La *Figura 4* muestra una primera y una segunda síntesis de generación de isoxazol 4 utilizada en la síntesis de (-)-tetraciclina y (-)-doxiciclina como se muestra en la *Figura 2*.

- 40 La *Figura 5* muestra la síntesis de benzociclobutenol 11 utilizada en la síntesis de (-)-tetraciclina como se muestra en la *Figura 2*.

La *Figura 6* muestra la síntesis de diciclinas. Las diciclinas conservan la región hidrófoba que se cree es importante para la actividad antimicrobiana de las tetraciclinas.

- 45 La *Figura 7* representa la síntesis de triciclinas vía una reacción Diels-Alder con la enona quiral 10 y un dieno (41). Las triciclinas conservan la región hidrófoba que se cree que es importante para la actividad antimicrobiana.

La *Figura 8* muestra la síntesis de pentaciclinas.

La *Figura 9* muestra la síntesis de pentaciclinas puente sometiendo a reacción el anión 47 con una enona quiral.

La *Figura 10* muestra cinco compuestos que se pueden utilizar como plataformas análogas para la síntesis de análogos de tetraciclinas.

- 50 La *Figura 11* es un esquema que muestra la síntesis de un análogo de piridona/hidroxipiridina de sanciclina.

La *Figura 12* muestra la síntesis total de 6-desoxitetraciclina de ácido benzoico en 14 etapas (rendimiento total 8%). Las primeras diez etapas son idénticas a las primeras 10 etapas en la síntesis de (-)-tetraciclina que se muestra en la *Figura 2*,

5 La *Figura 13A* muestra la síntesis de un análogo de piridina de sanciclina, 7-aza-10-desoxisanciclina. La *Figura 13B* muestra la síntesis de 10-desoxisanciclina.

Las *Figuras 14A* y *14B* muestran una serie de ejemplos de heterociclinas, análogos de tetraciclinas, pentaciclinas y policiclinas potencialmente accesibles mediante el método de la invención.

10 La *Figura 15* muestra las estructuras químicas de diversos antibióticos de tetraciclina. (-)-Tetraciclina (1) se produjo primero de manera semisintética, por hidrogenólisis del producto de fermentación aureomicina (7-clorotetraciclina), pero luego se descubrió que es un producto natural y se produce ahora por fermentación (M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine* (Birkhauser Verlag, Boston, 2001). (-)-Doxiciclina (2) y minociclina (3) son antibióticos no naturales clínicamente importantes y ambos se fabrican por transformaciones químicas de múltiples etapas de los productos de fermentación (semisíntesis) (M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., *Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine* (Birkhauser Verlag, Boston, 2001).  
15 Las estructuras 4-6 son representativas de moléculas de tipo tetraciclina que no pueden prepararse mediante ninguna vía semisintética conocida, pero que son ahora accesibles mediante el ensamblaje convergente que se ilustra en la *Figura 15B*. La *Figura 15B* ilustra una secuencia de reacción Michael-Dieckmann generalizada que forma el anillo C de tetraciclinas a partir del acoplamiento de precursores del anillo D carbaniónicos estructuralmente modificados con los precursores AB 7 u 8.

20 La *Figura 16* demuestra la transformación de ácido benzoico en las 7 etapas hasta el intermedio bicíclico clave 14, Este producto luego se usa para preparar la enona precursora AB 7 mediante la secuencia de 4 etapas que se muestra, o a enona 8, precursor AB a derivados de 6-desoxi-5-hidroxitetraciclina, mediante la secuencia de 8 etapas que se ilustra.

25 La *Figura 17* muestra la síntesis del antibiótico de (-)-doxiciclina (2) clínicamente importante mediante el acoplamiento divergente del anión de o-toluoato derivado de 18 y la enona del precursor AB 8,

30 La *Figura 18* muestra la síntesis de 6-desoxitetraciclinas estructuralmente diversas por acoplamiento de precursores del anillo D estructuralmente diversos y los precursores AB 7 u 8. El número de etapas y rendimientos generales a partir de ácido benzoico se exponen entre paréntesis debajo de cada estructura sintetizada. También se exponen los valores MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) para pruebas antibacterianas de células enteras de cada análogo contra microorganismos grampositivos 5 y gramnegativos 5, Los valores MIC correspondientes para tetraciclina (1), un control de ensayo, aparecen en la parte inferior.

La *Figura 19* muestra un aducto Michael cristalino como el producto de un anión de litio y una enona quiral.

La *Figura 20* muestra la síntesis de una pentaciclina mediante una secuencia de reacción Michael-Dieckman.

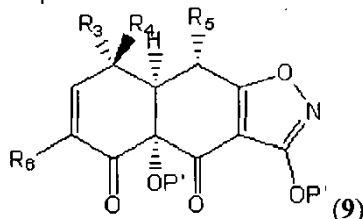
35 La *Figura 21* muestra la síntesis de diversos análogos nuevos de tetraciclina y sus correspondientes precursores del anillo D. Estos compuestos representan importantes brechas en los campos de tetraciclina, probablemente faltantes en la bibliografía debido a la ausencia de una síntesis viable.

La *Figura 22* muestra secuencias alternativas a los precursores de enona AB de ácido 1*S*,2*R*-*cis*-dihidroxibenzoico.

La *Figura 23* muestra nuevas rutas a los precursores AB. Estas rutas no implican la dihidroxilación microbiana de ácido benzoico.

40 Descripción detallada de ciertas realizaciones preferidas de la invención

La presente invención da a conocer una enona quiral altamente funcionalizada 9 como se expone a continuación:



o su sal o tautómero;

45 en donde  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, alifático ramificado o no ramificado; cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, heteroalifático ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-\text{OR}_c$ ;  $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_c$ ;  $-\text{CO}_2\text{R}_c$ ;  $-\text{CN}$ ;  $-\text{SCN}$ ;  $-\text{SR}_c$ ; -

SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

5 R<sub>4</sub> es hidrógeno, halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub> o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

10 R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo, un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

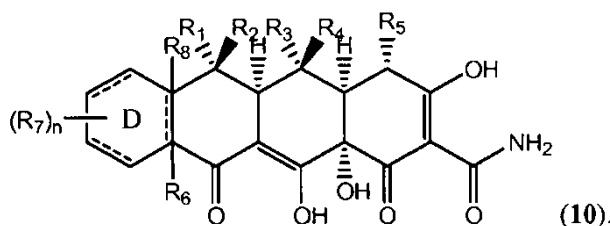
R<sub>6</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO<sub>2</sub>, amino, alquil amino y grupos dialquil amino, o SAR, en donde Ar es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

20 cada caso de P' es independientemente hidrógeno o un grupo protector. La presente descripción también da a conocer una estrategia para la síntesis de análogos de tetraciclina mediante una síntesis convergente que emplea un intermedio, la enona quiral altamente funcionalizada 9. La enona quiral 9 puede someterse a reacción con aniones de fataluros, aniones de toluatos, benzociclobutenol o dienos para dar los análogos de tetraciclina que incluyen tetraciclinas heterocíclicas, diciclinas, triciclinas, pentaciclinas, pentaciclinas heterocíclicas, policiclinas y policiclinas heterocíclicas. Estos nuevos compuestos se ensayan para actividad antimicrobiana contra microbios que incluyen organismos tradicionalmente sensibles a tetraciclina además de organismos que se sabe son resistentes a tetraciclina. Los compuestos que se hallaron bactericidas o bacterioestáticos se usan en la formulación de productos farmacéuticos para el tratamiento de infecciones en medicina humana y veterinaria. También se ensaya la actividad antiproliferativa de los compuestos. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de enfermedades antiproliferativas que incluyen cáncer, enfermedades antiinflamatorias, enfermedades autoinmunes, neoplasias benignas y retinopatía diabética. El planteamiento inventivo a la síntesis de análogos de tetraciclina posibilita la síntesis eficiente de muchos compuestos nunca antes preparados o disponibles con el uso de las rutas y técnicas semisintéticas anteriores.

#### Compuestos

35 Los compuestos de la presente invención incluyen análogos de tetraciclina, análogos de tetraciclina heterocíclicas, diciclinas, triciclinas, pentaciclinas, pentaciclinas heterocíclicas, pentaciclinas puente, policiclinas heterocíclica, policiclinas puente y otras policiclinas. Los compuestos de la presente invención particularmente útiles incluyen aquellos con actividad biológica. En determinadas realizaciones, los compuestos de la invención exhiben actividad antimicrobiana. Por ejemplo, el compuesto puede tener una concentración inhibidora promedio, con respecto a una bacteria particular, de menos de 50 µg/ml, preferiblemente menos de 25 µg/ml, más preferiblemente menos de 5 µg/ml y lo más preferiblemente menos de 1 µg/ml. Por ejemplo, la infección causada por los siguientes organismos puede tratarse con los compuestos antimicrobianos de la invención: *Staphylococcus aureus*, Grupo A de *Streptococcus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pneumoniae*; *Neisseria meningitidis* gramnegativos, *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, otros *Bacteroides*; y otro *Mycoplasma pneumoniae*, *Treponema pallidum*, *Rickettsia* y *Chlamydia* grampositivos. En otras realizaciones, los compuestos de la invención exhiben actividad antiproliferativa.

En determinadas realizaciones, los análogos de tetraciclina se representan mediante la fórmula:



50 El anillo D de 10 puede incluir uno, dos o tres dobles enlaces. En determinadas realizaciones, el anillo D es aromático. En otras realizaciones, el anillo D incluye solamente un doble enlace, e incluso en otras realizaciones, el

anillo D incluye dos dobles enlaces que pueden o no estar juntos. El anillo D puede sustituirse con diversos grupos  $R_7$ ,  $R_6$  y  $R_8$  como se define a continuación.

5 En 10,  $R_1$  puede ser hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones,  $R_1$  es hidrógeno, En otras realizaciones,  $R_1$  es alquilo, alquenilo o alquinilo inferior. Incluso en otras realizaciones,  $R_1$  es metilo, etilo, n-propilo, ciclopropilo o isopropilo. Incluso en otras realizaciones,  $R_1$  es metilo.

15  $R_2$  puede ser hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R_2$  es hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. En determinadas realizaciones,  $R_2$  es alcoxi. Incluso en otras realizaciones,  $R_2$  es un grupo alquilo, alquenilo alquinilo inferior. En determinadas realizaciones,  $R_1$  es metilo y  $R_2$  es hidroxilo. En otras realizaciones,  $R_1$  es metilo, y  $R_2$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones,  $R_1$  y  $R_2$  se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico unido por espиро a 10.

25  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones,  $R_3$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R_3$  es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. Incluso en otras realizaciones,  $R_3$  es alcoxi. Incluso en otras realizaciones,  $R_3$  es alquilo, alquenilo alquinilo inferior.

35  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones,  $R_4$  es hidrógeno. En otras realizaciones,  $R_4$  es un grupo hidroxilo o un grupo hidroxilo protegido. Incluso en otras realizaciones,  $R_4$  es alcoxi. Incluso en otras realizaciones,  $R_4$  es alquilo, alquenilo o alquinilo inferior. En determinadas realizaciones, tanto  $R_3$  como  $R_4$  son hidrógeno. En otras realizaciones,  $R_3$  y  $R_4$  se toman juntos para formar un sistema de anillos carbocíclico o heterocíclico unido por espиро al anillo B de 10.

45  $R_5$  puede ser hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones,  $R_5$  es amino, alquilamino o dialquilamino; preferiblemente dimetilamino, dietilamino, metil(etil)amino, dipropilamino, metil(propil)amino o etil(propil)amino. En otras realizaciones,  $R_5$  es hidroxilo, hidroxilo protegido o alcoxi. Incluso en otras realizaciones,  $R_5$  es sulfhidrido, sulfhidrido protegido o alquiltioxi.

55  $R_7$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones,  $R_7$  es hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o halógeno.

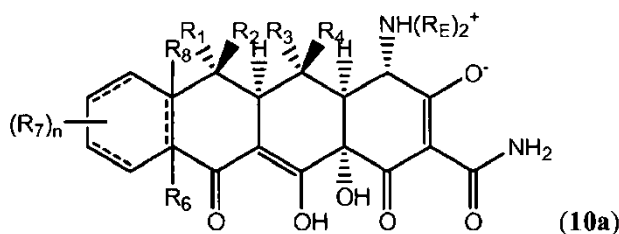


5  $R_6$  y  $R_8$  están ausentes si la línea de puntos entre los átomos de carbono a los que están unidos  $R_6$  y  $R_8$  representa un enlace, o se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquilitio, -NO<sub>2</sub>, grupos amino, alquil amino y dialquil amino. En determinadas realizaciones,  $R_6$  y  $R_8$  están ausentes. En otras realizaciones,  $R_6$  o  $R_8$  está ausente.

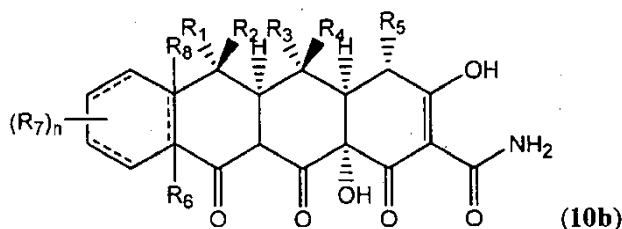
10 La variable  $n$  es un entero en el intervalo de 0 a 8, inclusive. Como apreciará el experto en la técnica, cuando el anillo D es aromático,  $n$  es un entero entre 0 y 4, preferiblemente entre 1 y 3, más preferiblemente entre 1 y 2. En determinadas realizaciones, cuando  $n$  es 2, los sustituyentes  $R_7$  están en configuración *orto*. En otras realizaciones, cuando  $n$  es 2, los sustituyentes  $R_7$  están en la configuración *para*. E incluso en otras realizaciones, cuando  $n$  es 2, los sustituyentes  $R_7$  están en la configuración *meta*.

Una línea de puntos en la fórmula 10 puede representar un enlace o la ausencia de un enlace.

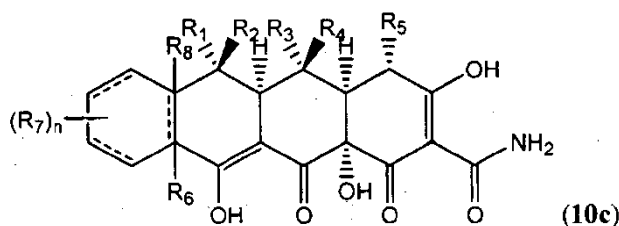
15 Como apreciará el experto en la técnica, los compuestos de fórmula 10 incluyen formas etiquetadas, sus sales, isómeros y tautómeros. Las sales incluyen cualquier sal farmacéuticamente aceptable, incluidas sales de HCl, HBr, HI, acetato y ácido graso (p. ej., lactato, citrato, miristoleato, oleato, valerato). En determinadas realizaciones, el compuesto existe en forma zwitteriónica a pH neutro, en donde  $R_5$  es un grupo amino protonado y el grupo hidroxilo C-3 desprotonado como se expone en la fórmula 10a.



20 Los isómeros incluyen isómeros geométricos, diastereómeros y enantiómeros. Los tautómeros incluyen tanto formas ceto como enol de restos carbonilo, además de diversas formas tautoméricas de heterociclos sustituidos y no sustituidos. Por ejemplo, el anillo B que se muestra en la fórmula 10 incluye un resto enol como se ilustra, pero el enol puede existir como la forma ceto en ciertos compuestos que se exponen a continuación en las fórmulas 10b y 10c:

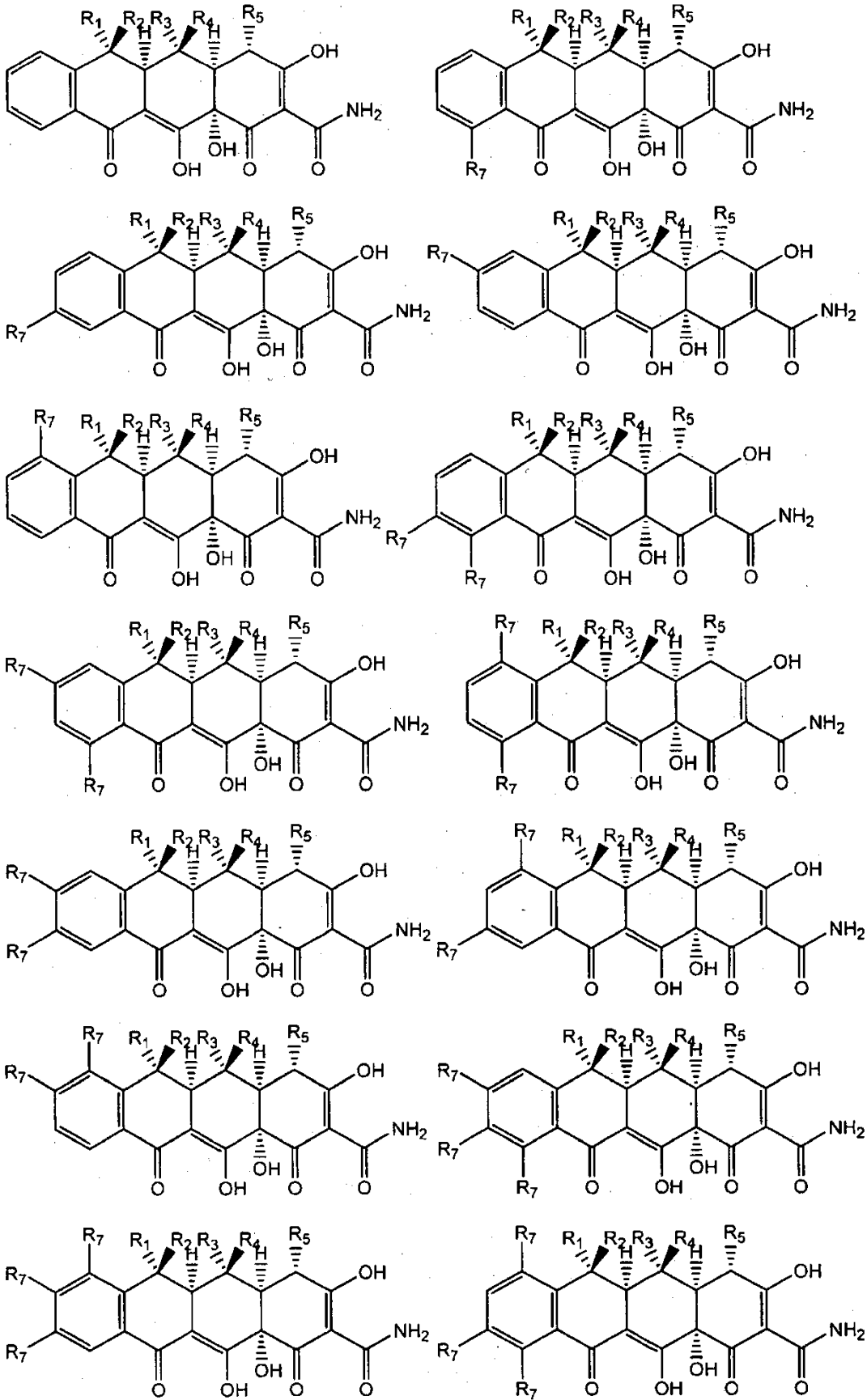


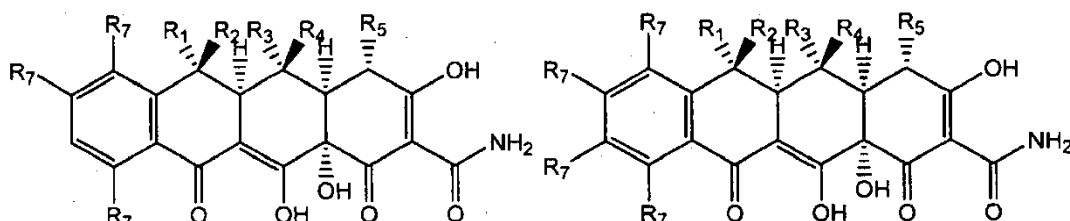
25



El experto en la técnica apreciará otras formas tautoméricas, y dependerán del patrón de sustitución de la estructura anular núcleo. Las fórmulas expuestas son solamente ejemplos y no representan en absoluto el intervalo completo de tautómeros que puede existir para un compuesto particular.

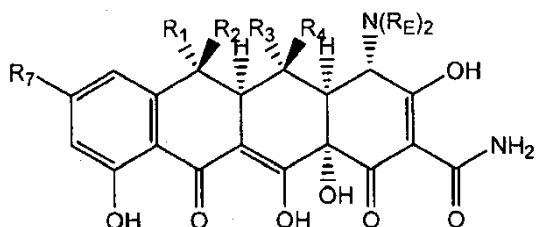
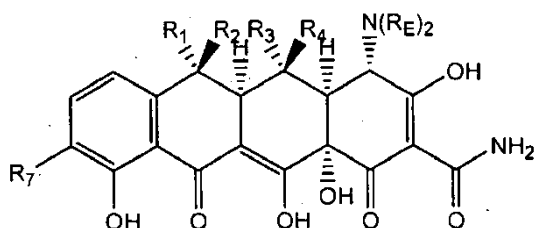
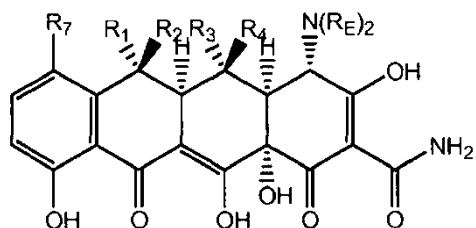
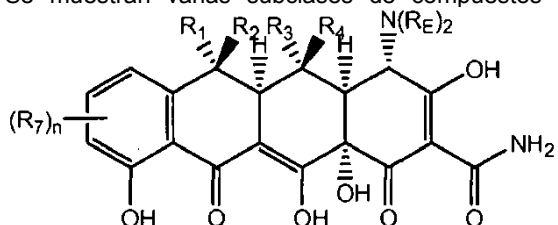
30 A continuación se exponen varias subclases de compuestos de la fórmula 10 que incluyen un anillo D aromático sustituido o no sustituido. Estas subclases incluyen el anillo D no sustituido, monosustituido, disustituido y trisustituido.

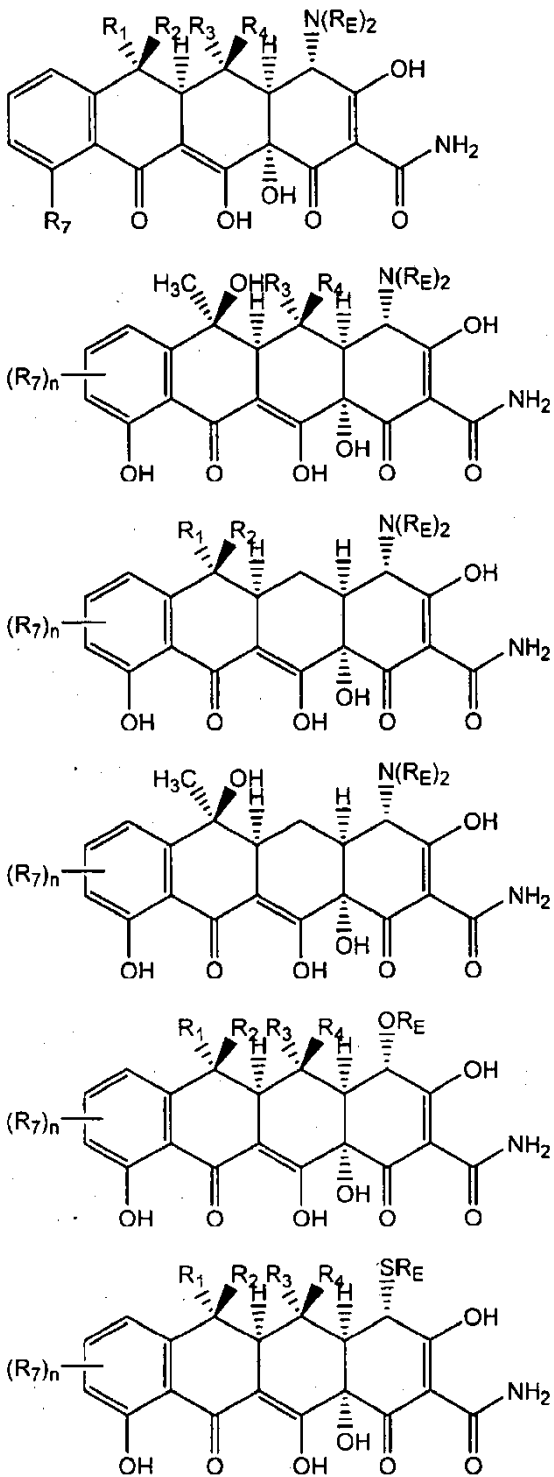




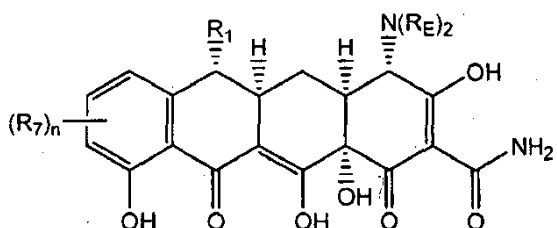
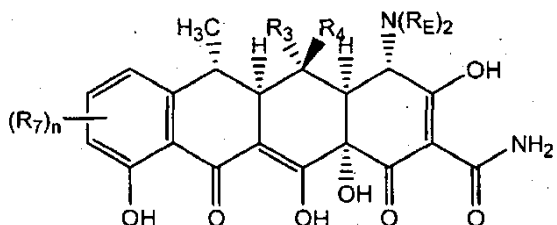
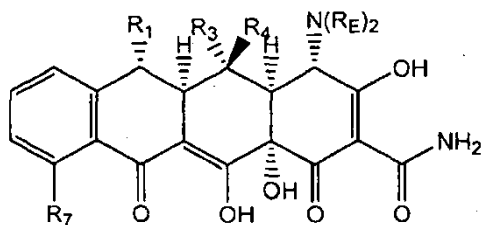
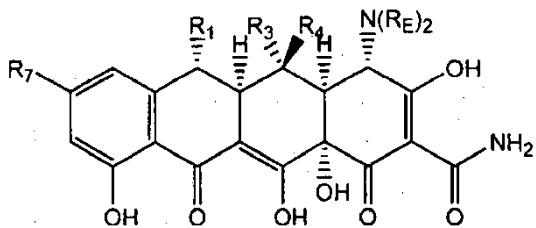
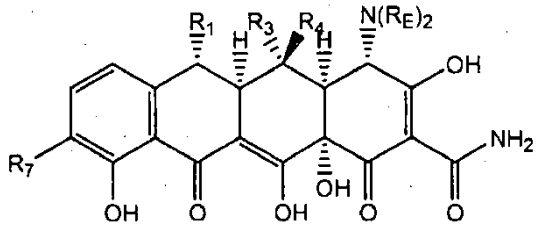
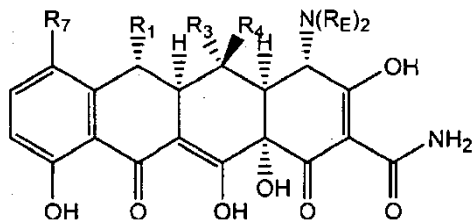
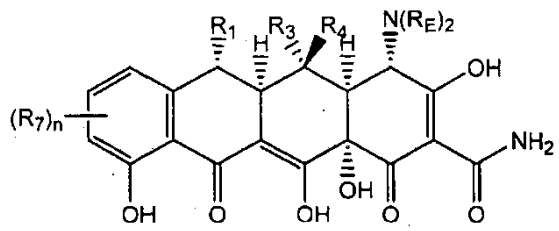
5 en donde las definiciones de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son como se describió anteriormente, y  $R_7$  es halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; arilitio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroarilitio. En determinadas realizaciones,  $R_7$  es hidroxilo, hidroxilo protegido, alcoxi, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o halógeno. En otras realizaciones,  $R_7$  es alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; o heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado. Incluso en otras realizaciones,  $R_7$  es amino, alquilamino o dialquilamino. En otras realizaciones,  $R_7$  es arilo, heteroarilo o heterocíclico cíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones,  $R_7$  es acilo.

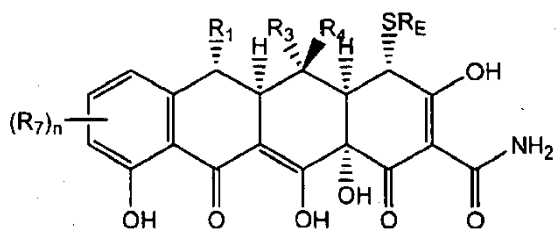
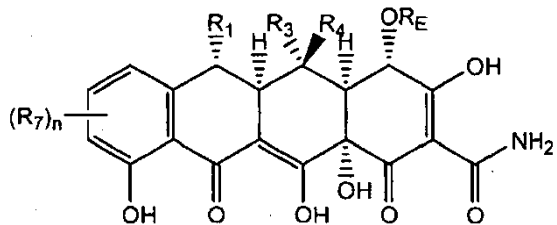
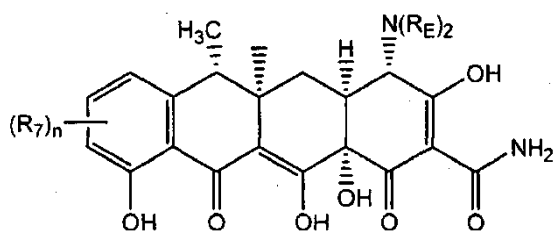
10 Se muestran varias subclases de compuestos de la fórmula 10 que incluyen un grupo hidroxilo en C10:





en donde las definiciones de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_E$  y  $R_7$  son como se describió anteriormente. En determinadas realizaciones, los compuestos son 6-desoxitetraciclinas como se muestra en las fórmulas que siguen:



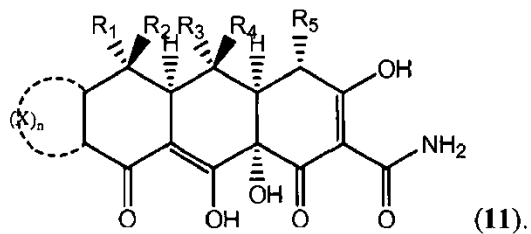


5

en donde  $R_2$  es hidrógeno, y las definiciones de  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_E$  y  $R_7$  son como se describieron precedentemente.

En otro aspecto, el anillo D carbocíclico de tetraciclina se reemplaza con un resto heterocíclico o carbocíclico, como se muestra en la fórmula (11):

10



Las definiciones de  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son las que se describieron anteriormente para la fórmula 10, El anillo D representado por

15



puede ser un resto arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, en donde cada caso de X se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_7-$ ,  $-C(R_7)_2-$ ; n es un entero en el intervalo de 1 a 5, inclusive; y los enlaces entre restos X adyacentes son o bien enlaces simples o dobles. En determinadas realizaciones,



20

es un sistema de anillo policíclico tal como un resto bicíclico o tricíclico. En otras realizaciones,



es un resto monocíclico. Incluso en otras realizaciones,



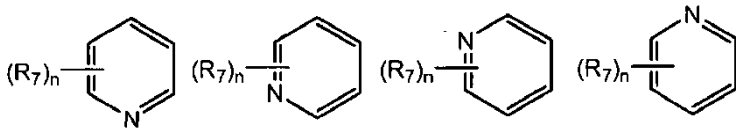
5 es un resto heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones,



10 es un anillo fenilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones,



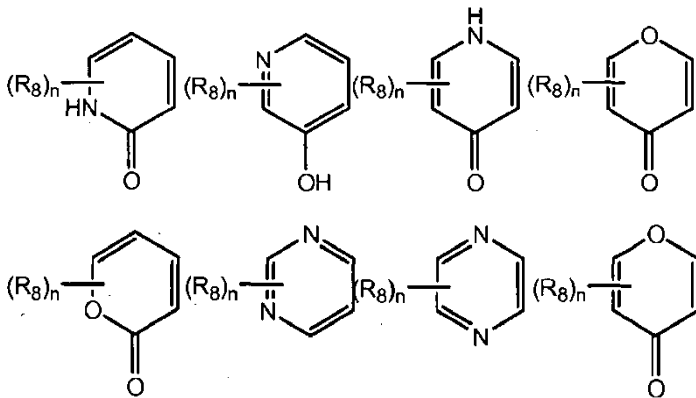
es un resto piridinilo como se muestra:



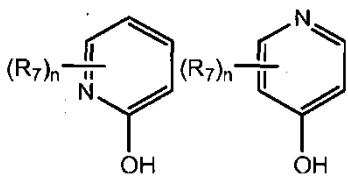
15 En otra realización,



se selecciona del grupo que consiste en



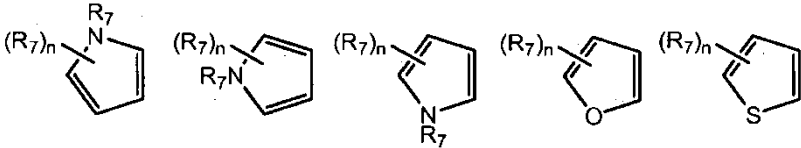
20



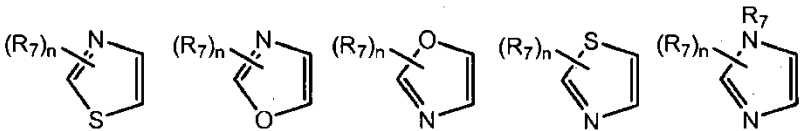
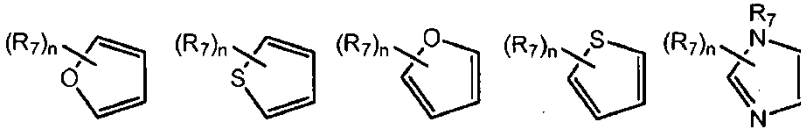
25 Incluso en otra realización,



es un anillo heterocíclico de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en:

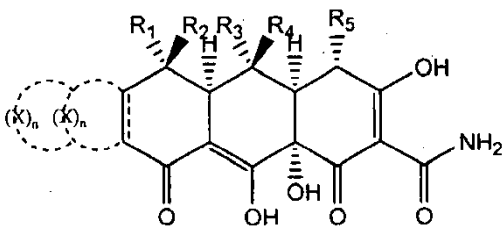


5



10 Varias tetraciclinas (heterociclinas) de la invención se muestran también en la *Figura 14*.

Otros compuestos incluyen pentaciclinas de la fórmula:



en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ , y

15



son como se definieron precedentemente. En determinadas realizaciones, los anillos del compuesto son lineales. En otras realizaciones, el sistema de anillos no es lineal. Cada caso del anillo

20



en determinadas realizaciones, es un sistema de anillo monocíclico. Cada caso de



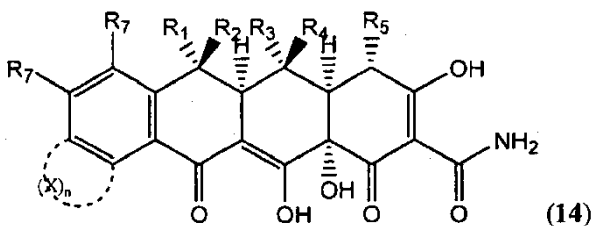
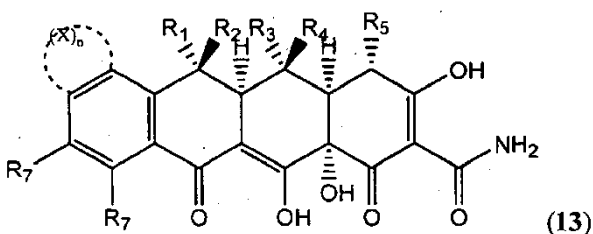
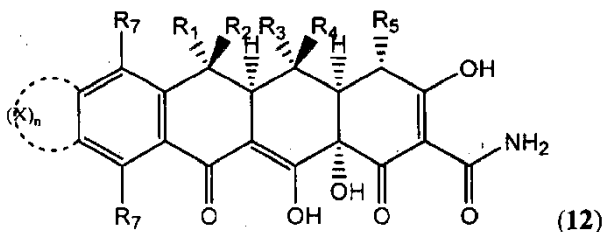
es heterocíclico o carbocíclico.





tiene tres miembros, cuatro miembros, cinco miembros, seis miembros o siete miembros, preferiblemente cinco miembros o seis miembros. Otras clases de pentaciclinas incluyen compuestos de las fórmulas (12), (13) y (14):

5



10

en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> y R<sub>7</sub> son como se definió anteriormente. En las fórmulas 12, 13 y 14,



15

representa un resto arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, en donde cada caso de X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR<sub>8</sub>-, -C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>-; n es un entero en el intervalo de 1 a 5, inclusive; y los enlaces entre restos X adyacentes son enlaces sencillos o dobles. En determinadas realizaciones,



20

es un sistema de anillo policíclico tal como un resto bicíclico o tricíclico. En otras realizaciones,



es un resto monocíclico. En otras realizaciones,



es un resto carbocíclico sustituido o no sustituido, aromático o no aromático, por ejemplo un anillo fenilo. Incluso en otras realizaciones,



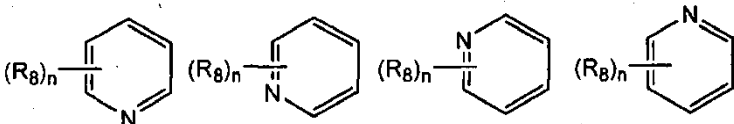
5 es un resto heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones,



no es un anillo fenilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones,



10 es un resto piridinilo como se muestra:

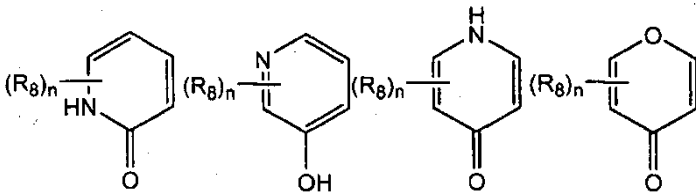


En otra realización,

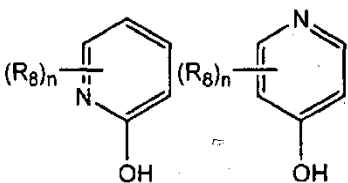
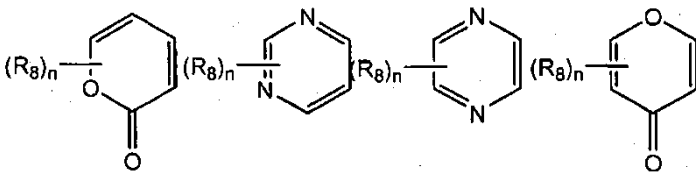
15



se selecciona del grupo que consiste en



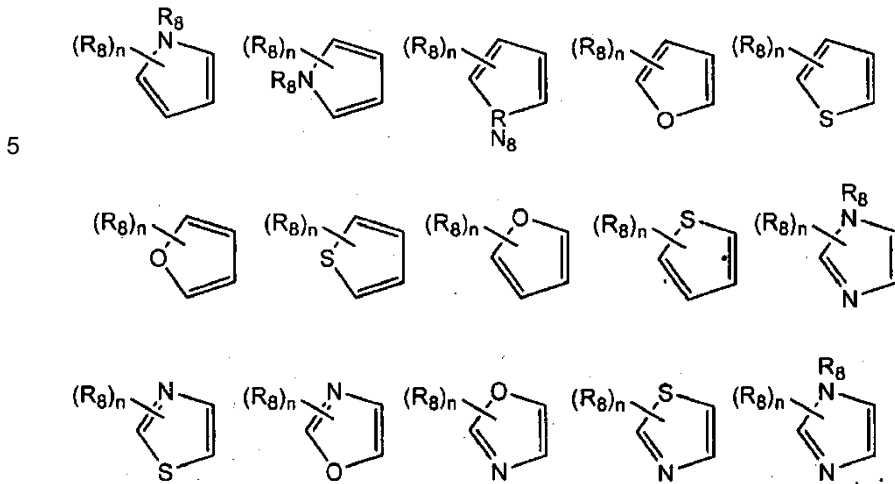
20



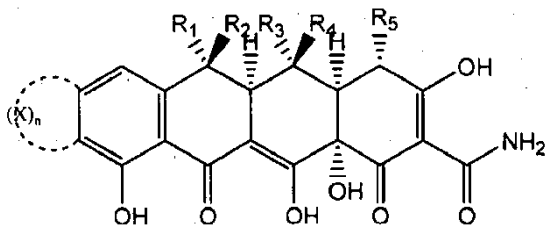
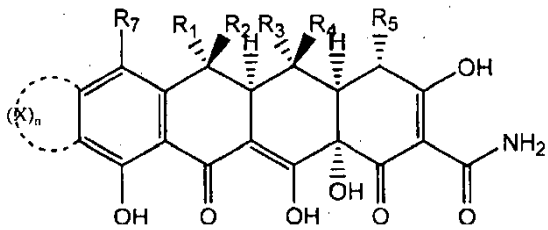
Incluso en otra realización,



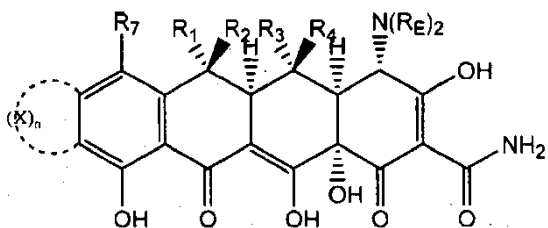
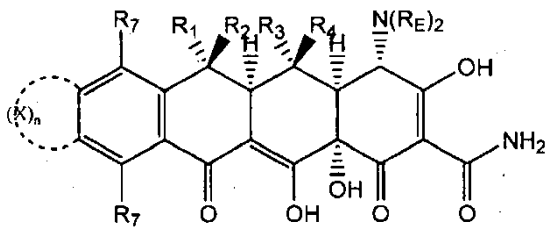
es un anillo heterocíclico de cinco miembros seleccionado del grupo que consiste en:



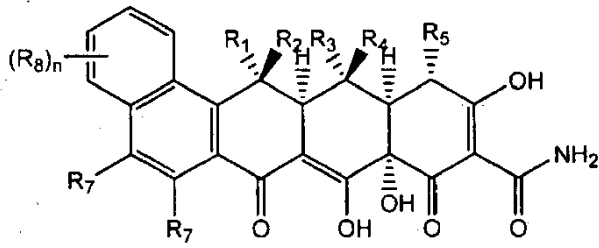
10 Varias subclases de la fórmula (12) incluyen:



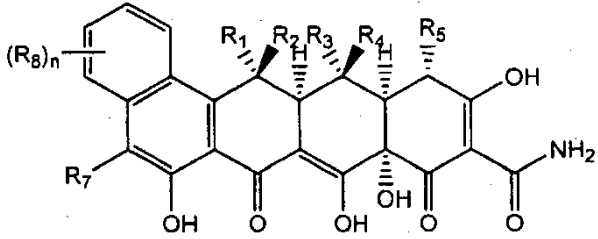
15





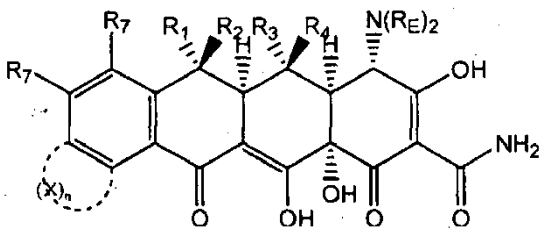
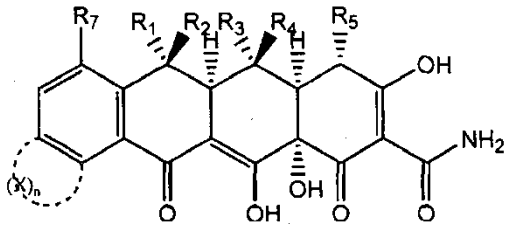
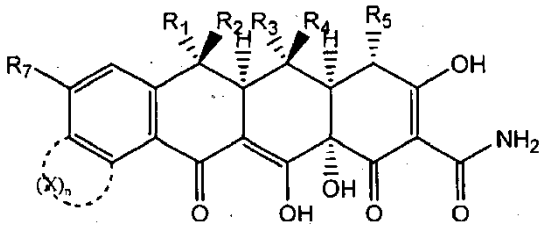


y

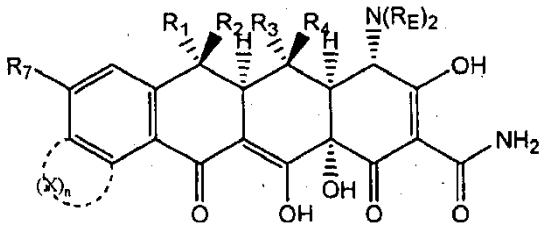


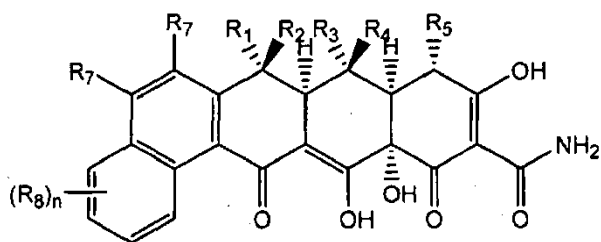
Varias subclases de la fórmula (14) incluyen:

5

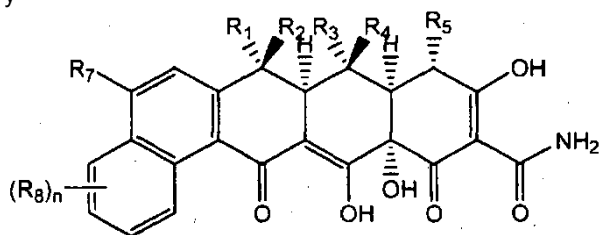


10



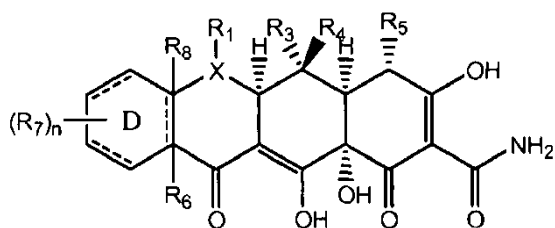


y



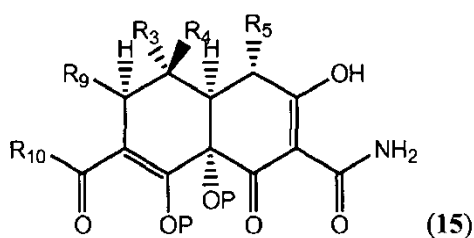
5 Varias pentaciclinas de la invención también se exponen en la *Figura 14*.

En determinadas realizaciones, los análogos de tetraciclina se representan mediante la fórmula:



10 en donde X es nitrógeno, azufre y oxígeno, y R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, y n son como se definió anteriormente, con la salvedad que cuando X es S u O, R<sub>1</sub> está ausente.

Otras clases de compuestos incluyen diclinas de la fórmula (15).



15

en donde R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son como se definió anteriormente. P es hidrógeno o un grupo protector. R<sub>9</sub> es hidrógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>1</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>1</sub>; o -N(R<sub>1</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>1</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. En determinadas realizaciones, R<sub>9</sub> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alquenilo o alquinilo inferior. En otras realizaciones, R<sub>9</sub> es un grupo vinilo. Incluso en otras realizaciones, R<sub>9</sub> es un grupo arilo sustituido o no sustituido. Incluso en otras realizaciones, R<sub>9</sub> es un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

25

R<sub>10</sub> es un resto alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>10</sub> es un anillo fenilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, R<sub>10</sub> es un anillo heterocíclico sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones,

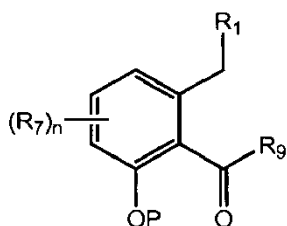
R<sub>10</sub> es un anillo arilo sustituido o no sustituido. En otras realizaciones, R<sub>10</sub> es un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), alqueno o alquinilo inferior.

#### Métodos de síntesis

5 La presente invención también incluye todas las etapas y metodologías utilizadas en la preparación de los compuestos de la invención, así como también intermedios a lo largo de la ruta sintética. La presente invención da a conocer la síntesis modular de tetraciclinas y sus diversos análogos al unir una enona quiral altamente funcionalizada, que se convertirá en los anillos A y B del núcleo de tetraciclina, con una molécula que se convertirá en el anillo D del núcleo de tetraciclina. La unión de estos dos intermedios produce la formación del anillo C, preferiblemente en un modo enantioselectivo. Esta metodología también permite la síntesis de pentaciclinas, hexaciclinas o sistemas de anillos superiores, así como también la incorporación de heterociclos en el sistema de anillo. En particular, la unión de estos dos fragmentos incluye diversas reacciones de adición nucleófilas y reacciones de cicloadición con enona (9) como se describió anteriormente.

15 La síntesis comienza con la preparación de la enona (9) comenzando por ácido benzoico. Como se muestra en la Figura 2, la primera etapa de la síntesis implica la dihidroxilación microbiana de ácido benzoico usando *Alcaligenes eutrophus*. El diol (1 en la Figura 2), que es preferiblemente ópticamente puro, se somete luego a epoxidación dirigida por hidroxilo para proveer el epóxido alílico (2 en la Figura 2). La protección y la reordenación del epóxido alílico 2 proporcionó el epóxido alílico isomérico (3 en la Figura 2). El isoxazol metalado (4 en la Figura 2) se añadió al epóxido alílico isomérico para proveer 5 (Figura 2), que subsiguientemente se metaló para cerrar el anillo de seis miembros por ataque nucleófilo del epóxido. El intermedio 6 (Figura 2) luego se reordenó, desprotegió y oxidó para dar la enona quiral 9 (Figura 2). Como apreciará el experto en la técnica, la funcionalización y el reordenamiento de los intermedios 6, 7, 8 y 9 en la Figura 2 permitirán la preparación de distintas clases de compuestos de la invención.

20 En una realización, la enona (9) se somete a reacción con un anión que resulta de la desprotonación de toluato (6). El toluato de fórmula:



30 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

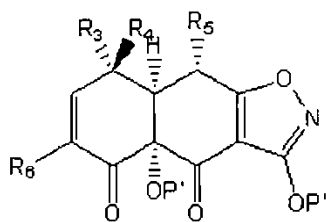
35 cada caso de R<sub>7</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -C(=O)R<sub>G</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>G</sub>; -SOR<sub>G</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>G</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>G</sub>; o -C(R<sub>G</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>G</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio; y

n es un entero en el intervalo de 0 a 3, inclusive;

40 R<sub>9</sub> es -OR<sub>i</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>i</sub>; o -N(R<sub>i</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>i</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector; un resto alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; un resto heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; un resto arilo sustituido o no sustituido; o un resto heteroarilo sustituido o no sustituido; y

P se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) inferior, un grupo acilo y un grupo protector;

45 está desprotonado bajo condiciones básicas (p. ej., LDA, HMDS), y el anión resultante se somete a reacción con una enona de la fórmula:



o su sal o tautómero;

5 en donde  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

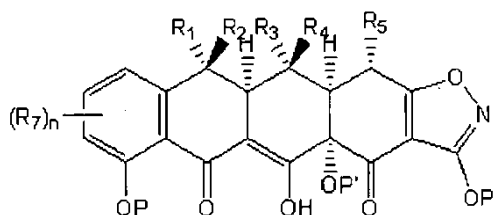
10  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio;

15  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio;

$R_6$  es hidrógeno; y

cada caso de  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector;

25 para formar el producto:

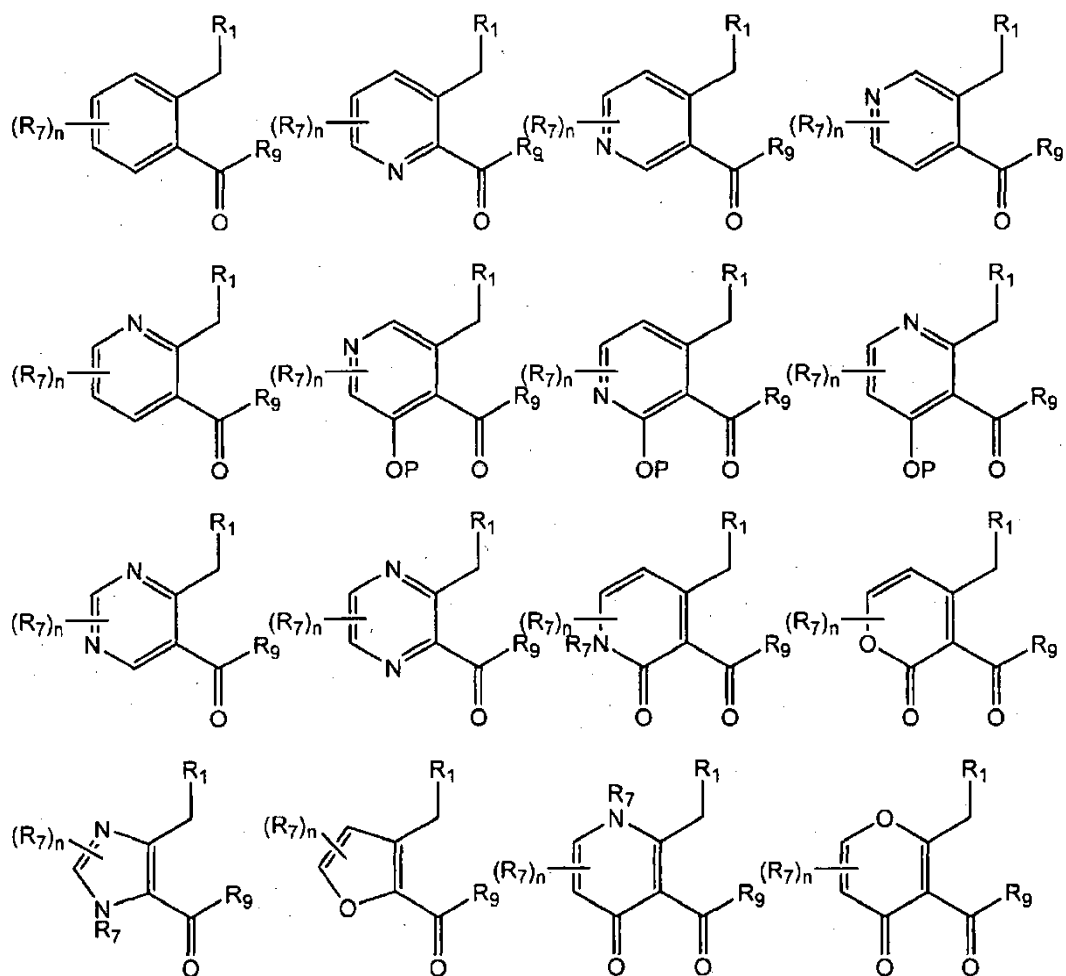


o su sal o tautómero;

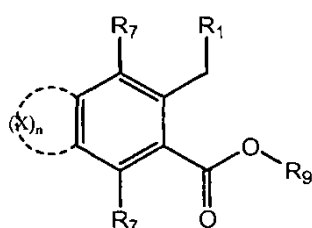
30 en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $P$ ,  $P'$ , y  $n$  son como se definieron anteriormente;

35  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. Como apreciará el experto en la técnica, el toluato puede sustituirse adicionalmente en determinadas realizaciones. A su vez, el anillo fenilo del toluato puede sustituirse con un anillo heterocíclico aromático tal como un anillo piridina como se muestra en las Figuras 11 y 13. Otros ejemplos de análogos carbocíclicos y heterocíclicos de toluato (6) incluyen:





Otros toluatos se muestran en la *Figura 21*. En determinadas realizaciones, se usan los toluatos policíclicos en la secuencia de la reacción Michael-Dieckmann para formar pentaciclinas, hexaciclinas o ciclinas superiores. Los toluatos útiles para preparar pentaciclinas se ejemplifican mediante la fórmula:



en donde  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo, un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

cada  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;



representa un resto arilo, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico sustituido o no sustituido, en donde cada caso de X se selecciona del grupo que consiste en -O-, -S-, -NR<sub>8</sub>-, -C(R<sub>8</sub>)<sub>2</sub>-;

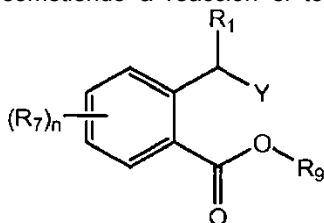
- 5 R<sub>8</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>H</sub>; =O; -C(=O)R<sub>H</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>H</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>H</sub>; -SOR<sub>H</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>H</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>H</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>H</sub>; o -C(R<sub>H</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>H</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

n es un entero en el intervalo de 1 a 5, inclusive; y

los enlaces entre restos X adyacentes son o bien enlaces sencillos o dobles; y

R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos.

- 15 En otra realización, la enona (9) se somete a reacción con un anión, que se genera a través de metalación (p. ej., intercambio metal-halógeno, intercambio metal-metaloide, intercambio litio-halógeno, intercambio litio-estaño, etc. sometiendo a reacción el toluato con el reactivo de metal apropiado) de un toluato de la siguiente fórmula:



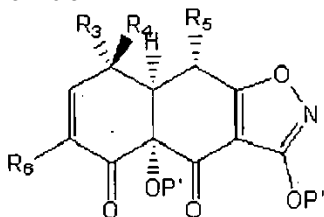
- 20 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido, acilo; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

- 25 cada caso de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -C(=O)R<sub>G</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>G</sub>; -SOR<sub>G</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>G</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>G</sub>; o -C(R<sub>G</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>G</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

n es un entero en el intervalo de 0 a 3, inclusive;

R<sub>9</sub> se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

- 35 Y es un halógeno o Sn(R<sub>Y</sub>)<sub>3</sub>, en donde R<sub>Y</sub> es alquilo. El anión generado se somete a reacción con una enona de fórmula:



o su sal o tautómero;

en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido;

5 arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

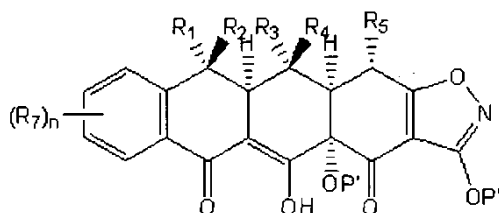
$R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;

10  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o resto heteroariltio;

15  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o resto heteroariltio;

$R_6$  es hidrógeno; y

20 cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; para genera el producto de fórmula:



o su sal o tautómero;

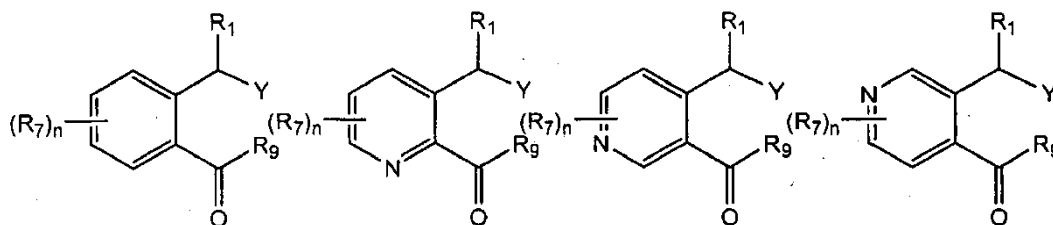
en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_7$ ,  $P$ ,  $P'$  y  $n$  son como se definió anteriormente; y

25  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio.

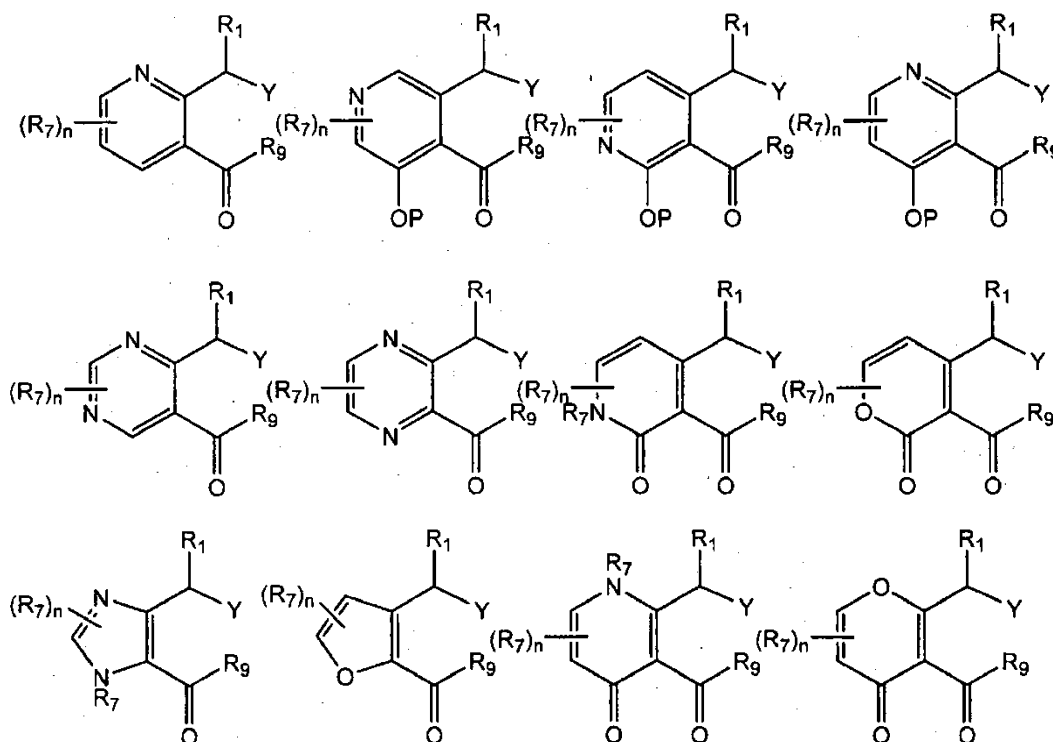
30 Cualquier metal se puede utilizar en la reacción de metalación para generar el reactivo aniónico de metal con la enona. En determinadas realizaciones, el metal es un elemento del Grupo I en la tabla periódica. En otras realizaciones, el metal es un elemento del Grupo II en la tabla periódica. En otras realizaciones, el metal es un metal de transición. Los metales ilustrativos útiles en la reacción de metalación incluyen sodio, litio, calcio, aluminio, cadmio, cobre, berilio, arsénico, antimonio, estaño, magnesio, titanio, zinc, manganeso, hierro, cobalto, níquel, zinc, platino, paladio, mercurio y rutenio. En ciertas realizaciones, el metal se elige entre litio, magnesio, titanio, zinc y cobre. Incluso en otras realizaciones, el metal es magnesio, litio, sodio, berilio, zinc, mercurio, arsénico, antimonio o estaño. En determinadas realizaciones, se utiliza un intercambio litio-halógeno. El intercambio litio-halógeno se puede efectuar *in situ* en presencia de la enona. El intercambio litio-halógeno se puede efectuar usando cualquier reactivo de litio, incluidos por ejemplo, reactivos de alquil-litio, *n*-butil-litio, *t*-butil-litio, fenil-litio, mesitil-litio y metil-litio. En determinadas realizaciones, se generan otros reactivos organometálicos y se someten a reacción con la enona. Los ejemplos incluyen reactivos Grignard, complejos metálicos de valencia cero, complejos ato, etc. En determinadas realizaciones, el reactivo de metal es un reactivo de magnesio que incluye, aunque sin limitarse a ello, metal y magnesio, antraceno y magnesio, virutas de magnesio activado, etc. En determinadas realizaciones, el reactivo es a base de zinc. El reactivo se puede generar *in situ* en presencia de la enona, o el reactivo se puede generar por separado y contactarse posteriormente con la enona. En determinadas realizaciones, se usan condiciones más moderadas para la ciclización (p. ej., un reactivo de zinc).

Como apreciará el experto en la técnica, el toluato puede sustituirse adicionalmente en ciertas realizaciones. Además, el anillo fenilo del toluato puede sustituirse por un anillo heterocíclico o sistema de anillo tal como un anillo piridina. Los ejemplos de análogos carbocíclicos y heterocíclicos de toluato incluyen:

5



10

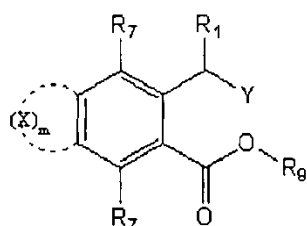


15

En determinadas realizaciones, el halógeno Y es bromo. En otras realizaciones, Y es yodo. Incluso en otras realizaciones, Y es cloro. En determinadas realizaciones, Y es un metaloide (p. ej., estaño, selenio, telurio, etc.). En determinadas realizaciones, Y es  $-SnR_3$ , en donde cada caso de R es independientemente alquilo (p. ej.,  $-Sn(CH_3)_3$ ). Después de la reacción de metalación, Y es un metal tal como litio, magnesio, zinc, cobre, antimonio, sodio, etc. En determinadas realizaciones,  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones,  $R_1$  es hidrógeno. Otros toluatos se muestran en la *Figura 21*.

20

En otras realizaciones, se pueden usar toluatos policíclicos para preparar pentaciclina, hexaciclina o ciclina superiores. Los toluatos útiles en la preparación de dichas ciclina son de la fórmula:



en donde  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido;

arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

5 cada  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;



15  $X$  representa un resto arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo, carbocíclico o heterocíclico, en donde cada caso de  $X$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-C(R_8)_2-$ ;

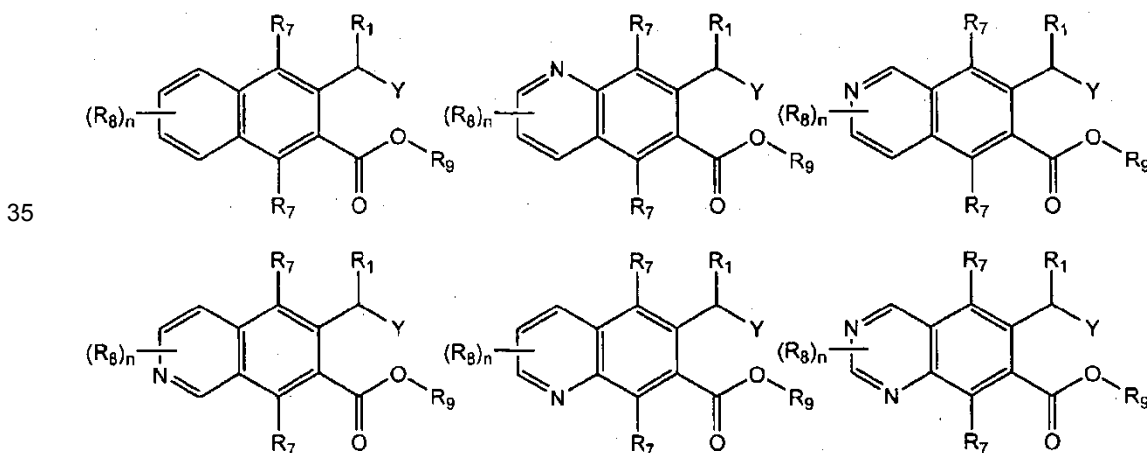
$R_8$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_H$ ;  $-C(=O)R_H$ ;  $-CO_2R_H$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_H$ ;  $-SOR_H$ ;  $-SO_2R_H$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_H)_2$ ;  $-NHC(O)R_H$ ; o  $-C(R_H)_3$ ; en donde cada caso de  $R_H$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

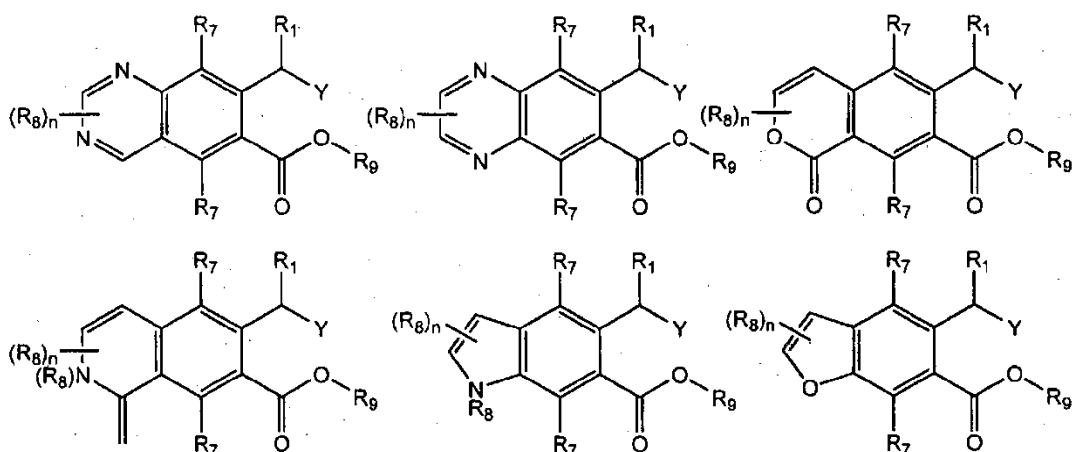
$m$  es un entero en el intervalo de 1 a 5, inclusive; y

los enlaces entre restos  $X$  adyacentes son enlaces sencillos o dobles;

$R_9$  se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

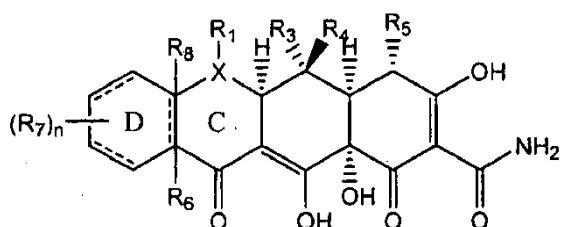
25  $Y$  es un halógeno o  $Sn(R_Y)_3$ , en donde  $R_Y$  es alquilo. En determinadas realizaciones, el halógeno  $Y$  es bromo. En determinadas realizaciones, el halógeno  $Y$  es bromo. En otras realizaciones,  $Y$  es yodo. Incluso en otras realizaciones,  $Y$  es cloruro. En determinadas realizaciones,  $Y$  es un metaloide (p. ej., estaños, selenio, telurio, etc.). En determinadas realizaciones,  $Y$  es  $-SnR_3$ , en donde cada caso de  $R$  es independientemente alquilo (p. ej.,  $Sn(CH_3)_3$ ). Después de la reacción de metalación,  $Y$  es un metal tal como litio, magnesio, zinc, cobre, sodio, mercurio, antimonio, etc. En determinadas realizaciones,  $R_1$  es hidrógeno o alquilo inferior ( $C_1-C_6$ ). En determinadas realizaciones particulares,  $R_1$  es hidrógeno. En determinadas realizaciones,  $R_9$  es fenilo o fenilo sustituido. En determinadas realizaciones, *orto*- $R_7$  es alcoxi tal como metoxi. En otras realizaciones,  $R_7$  es hidrógeno. Los toluatos policíclicos ilustrativos incluyen:





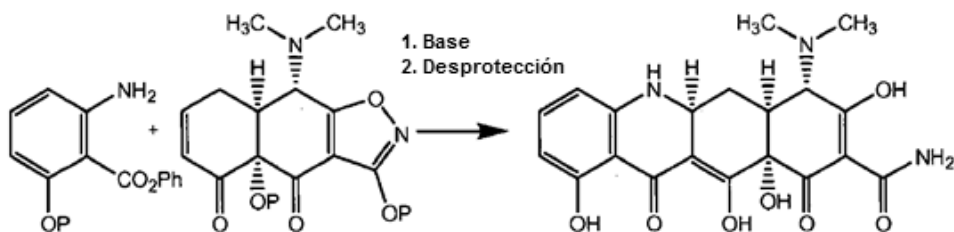
Los compuestos de la fórmula que sigue con un anillo heterocíclico C:

5



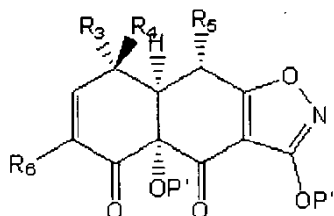
se pueden preparar por el cierre Michael-Dieckmann de un precursor del anillo D derivado de la correspondiente anilida, fenol o tiofenol. Un ejemplo representativo que usa ácido antránico (es decir, anilida como el nucleófilo en la reacción de adición Michael) se expone a continuación:

10



En otra realización, la enona (9) se somete a reacción con un benzociclobutenol en una reacción de o-quinona dimetida Diels-Alder. La enona de fórmula:

15



o su sal o tautómero;

20

en donde  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente un

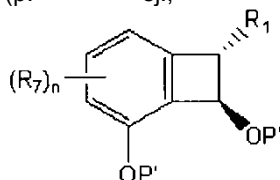
hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

5  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

10  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

15  $R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-SCN$ ,  $-SH$ , alquiltio, ariltio,  $-NO_2$ , grupos amino, alquil amino y dialquil amino;

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; se somete a reacción bajo condiciones adecuadas (p. ej., calor) con un benzociclobutenol de fórmula:



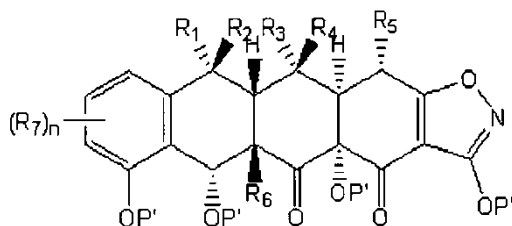
en donde  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

30 cada caso de  $R_7$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

35 cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

$n$  es un entero en el intervalo de 0 a 3, inclusive;

para formar el producto de fórmula:



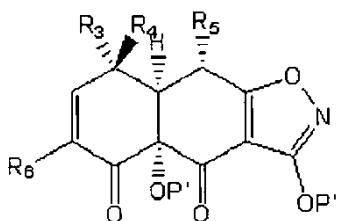
o su sal o tautómero;

en donde  $R_1$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $P'$  son como se definió anteriormente; y

5  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi;

o un resto heteroariltio. Como apreciará el experto en esta técnica, los reaccionantes se pueden sustituir adicionalmente e incluso yacerán dentro de la invención reivindicada. Por ejemplo, el anillo fenilo del anillo benzociclobutenol podrá sustituirse adicionalmente.

10 En otra realización, la enona se somete a reacción con un dieno en una reacción Diels-Alder para dar una triciclina. La enona de fórmula:



15 o su sal o tautómero;

en donde  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

20

$R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

25

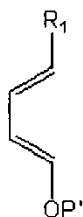
$R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

30

$R_6$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-SCN$ ,  $-SH$ , alquiltio, ariltioxi,  $-NO_2$ , grupos amino, alquil amino y dialquil amino; son como se definió anteriormente; y

35

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; se somete a reacción bajo condiciones adecuadas (p. ej., calor) con un dieno de fórmula:



40

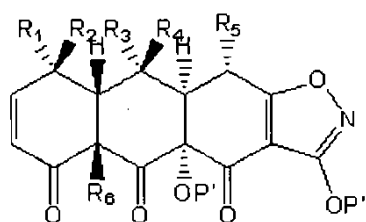


en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o resto heteroariltio; y

cada P' es independientemente hidrógeno o un

grupo protector;

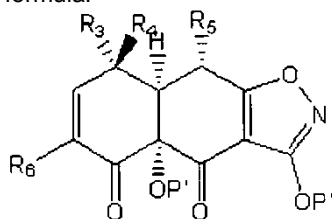
para dar una triciclina protegida de fórmula:



o su sal o tautómero;

en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio. Como apreciará el experto en la técnica, la enona y el dieno pueden además sustituirse y aún estar abarcados dentro de la presente invención.

Incluso en otra realización, la enona se somete a reacción con un anión de un ftaluro o ciano-ftaluro. La enona de fórmula:



o su sal o tautómero;

en donde R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>C</sub>; -C(=O)R<sub>C</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>C</sub>; -SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

R<sub>4</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub>; o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

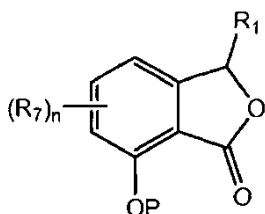
R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático,

un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

R<sub>6</sub> es hidrógeno; y

cada P' se selecciona independientemente entre hidrógeno o un grupo protector;

5 se somete a reacción bajo condiciones básicas (p. ej., LDA, Ph<sub>3</sub>CLi) con el anión de la ftalida de fórmula:



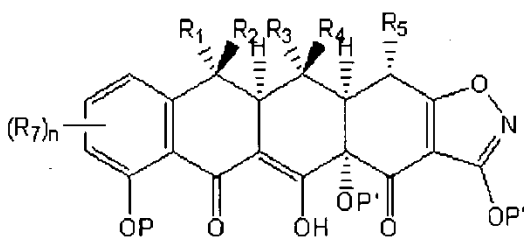
10 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

15 cada caso de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -C(=O)R<sub>G</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>G</sub>; -SOR<sub>G</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>G</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>G</sub>; o -C(R<sub>G</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>G</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio;

P es hidrógeno, un grupo alquilo inferior, un grupo acilo o un grupo protector; y

n es un entero en el intervalo de 0 a 3, inclusive;

para dar un producto de fórmula:



25

o su o tautómero;

30 en donde R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente un hidrógeno, un grupo protector, un resto alifático, un resto heteroalifático, un resto acilo; un resto arilo; un resto heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o un resto heteroariltio.

35 Los productos de las reacciones anteriores luego se funcionalizan, se reducen, se disponen, protegen y desprotegen para dar el producto deseado final. Las diversas reacciones ilustrativas utilizadas en las síntesis finales de los compuestos de la invención se muestran en las Figuras 2, 3, 11, 12 y 13. Como apreciará el experto en la técnica, las distintas técnicas de aislamiento y purificación, incluidas cromatografía ultrarrápida, cristalización, destilación, HPLC, cromatografía en capa fina, extracción, filtración, etc. se pueden usar en el curso de sintetizar los compuestos de la invención. Estas técnicas se pueden utilizar en la preparación o purificación de intermedios,

40

## Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se pueden usar para proporcionar una preparación farmacéutica que comprende por lo menos uno de los compuestos descritos anteriormente y en este documento, o su sal farmacéuticamente aceptable, en donde los compuestos inhiben el crecimiento de microorganismos o exterminan los microorganismos, y, en ciertas realizaciones de especial interés inhiben el crecimiento de organismos resistentes a tetraciclina o los exterminan, incluidos organismos resistentes a clortetraciclina, organismos resistentes a oxitetraciclina, organismos resistentes a demeclociclina, organismos resistentes a doxiciclina, organismos resistentes a minociclina o cualquier organismo resistente a antibióticos de la clase de tetraciclinas utilizados en medicina humana o veterinaria. En otras realizaciones, los compuestos exhiben actividad citostática o citotóxica contra células neoplásicas tales como células cancerosas. Incluso en otras realizaciones, los compuestos inhiben el crecimiento de células de rápida división o las exterminan, tales como células inflamatorias estimuladas.

Como se analizó anteriormente, la presente invención da a conocer nuevos compuestos que tienen actividad antimicrobiana y antiproliferativa, y por lo tanto los compuestos inventivos son útiles para el tratamiento de una diversidad de afecciones, incluidas enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y retinopatía diabética. Por consiguiente, se pueden dar a conocer composiciones farmacéuticas, en donde estas composiciones comprenden cualquiera de los compuestos que se describen en este documento, y opcionalmente comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, estas composiciones opcionalmente también comprenden uno o más agentes terapéuticos adicionales, p. ej., otro agente antimicrobiano u otro agente antiproliferativo. En otras realizaciones, estas composiciones comprenden además un agente antiinflamatorio tal como aspirina, ibuprofeno, acetaminofeno, etc., analgésico o antipirético.

Se ha de apreciar también que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en la forma libre para tratamiento, o si corresponde, como su sal farmacéuticamente aceptable.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico seguro, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebida y similares, y que tienen una relación riesgo/beneficio proporcional. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge, *et al.* describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19, 1977, Las sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de la invención, o por separado sometiendo a reacción la funcionalidad de la base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formado con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos empleados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforosulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales representativas de metal alcali o alcalino térreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, si corresponde, cationes de amonio, amonio cuaternario y amina no tóxicos que usan contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquil sulfonato inferior y aril sulfonato.

Adicionalmente, tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto madre o su sal. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanólicos, alquenoícos, cicloalcanólicos y alcanodioícos, en donde cada resto alquilo o alquenilo ventajosamente no tiene más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos. En determinadas realizaciones, los ésteres se escinden mediante enzimas tales como esterazas.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas además comprenden un vehículo farmacéuticamente aceptable que, como se emplea en la presente memoria, incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos superficiales, agentes isotónicos, agente espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la presentación particular deseada. Remington's Pharmaceutical Sciences, decimoquinta edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975) describe distintos vehículos utilizados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para prepararlos. Excepto que algún vehículo sea incompatible con los compuestos antineoplásicos de la invención, de manera tal de producir un

efecto biológico indeseable o interactuar en un modo perjudicial con algún otro componente(s) de la composición farmacéutica, se contempla su uso dentro del alcance de la presente invención. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello, azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados tales como carboximetil celulosa sódica, acetato de etil celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; Cremophor; Solutol; excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios; aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón; aceite de cártamo; aceite de sésamo; aceite de oliva; aceite de maíz y aceite de soja; glicoles; tales como propilenglicol; ésteres tales como etil oleato y etil laurato; agar; agentes tampón tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua aprotónica; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico y disoluciones de tampón de fosfato, así como también otros lubricantes compatibles no tóxicos tales como lauril sulfato sódico estearato de magnesio, además de colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes también pueden estar presentes en la composición de acuerdo con el criterio del formulador.

#### Usos de los compuestos y las composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la presente invención se pueden usar en un método para tratar infecciones e inhibir el crecimiento de tumores. El método implica la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable a un sujeto (incluidos, aunque sin limitarse a ello, un ser humano o animal) que lo necesita.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas descritos en este documento pueden usarse para tratar o prevenir cualquier enfermedad o dolencia, incluidas infecciones (p. ej., infecciones de la piel, infecciones del tubo digestivo, infecciones urinarias, infecciones genito-urinarias, infecciones sistémicas), enfermedades proliferativas (p. ej., cáncer) y enfermedades autoinmunes (p. ej., artritis reumatoide, lupus). Los compuestos y las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a animales, preferiblemente mamíferos (p. ej., animales domesticados, gatos, perros, ratones, ratas), y más preferiblemente seres humanos. Cualquier método de administración se puede usar para administrar el compuesto o las composiciones farmacéuticas al animal. En determinadas realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se pueden administrar por vía oral. En otras realizaciones, el compuesto o la composición farmacéutica se administran por vía parenteral.

Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar en métodos de tratamiento en los que las bacterias son exterminadas, o en los que su crecimiento se inhibe poniendo en contacto las bacterias con un compuesto o composición de la invención, como se describe en este documento. Por lo tanto, incluso en otro aspecto, se pueden usar los compuestos de la presente invención en un método para el tratamiento de infecciones, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto inventivo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto inventivo, a un sujeto que lo necesita, en cantidades y tiempos que sean necesarios para lograr el resultado deseado. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto o la composición farmacéutica de la invención es aquella cantidad eficaz para exterminar o inhibir el crecimiento de bacterias. Los compuestos y composiciones pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para exterminar o inhibir el crecimiento de bacterias. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el compuesto particular, su modo de administración, su modo de actividad y similares. Los compuestos preferiblemente se formulan en una presentación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de la dosis. Se ha de entender, no obstante, que el uso diario total de los compuestos y composiciones será decidido por el médico dentro del alcance del criterio médico seguro. El nivel de dosis específico terapéuticamente eficaz para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado; y factores similares conocidos en el campo médico.

Asimismo, después de la formulación con un vehículo farmacéuticamente apropiado en una dosis deseada, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como mediante polvos, ungüentos o gotas), bucal, como un pulverizador oral o nasal o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. Los compuestos se pueden administrar por vía oral o parenteral en niveles de dosis suficientes para administrar entre aproximadamente 0,001 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 50 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 40 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 30 mg/kg, entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg, y más preferiblemente entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado. La dosis deseada puede administrarse tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, día por medio, cada tres días, cada semana, cada dos semanas,

cada tres semanas o cada cuatro semanas. La dosis deseada se puede administrar usando múltiples administraciones (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, tres o más administraciones).

5 Las presentaciones líquidas para administración oral y parenteral incluyen, aunque sin limitarse a ello, emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los  
 10 compuestos activos, las presentaciones líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y  
 15 sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y sus mezclas. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden además incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saporíferos y perfumantes. Para administración  
 20 parenteral, los compuestos se pueden mezclar con agentes solubilizantes tales como Cremophor, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y sus combinaciones.

15 Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones inyectables estériles acuosas u oleaginosas, se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida, usando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de  
 20 suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser también una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una disolución en 1,3-  
 25 butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, disolución de Ringer, disolución U.S.P. y de cloruro de sodio isotónica. Además, convencionalmente se emplean aceites estériles fijos como medio disolvente o de suspensión. Para este propósito, se puede emplear cualquier aceite suave,  
 30 incluidos mono o diglicéridos sintéticos. A su vez, los ácidos grasos tales como ácido oleico se usan en la preparación de inyectables.

25 Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o incorporando agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden  
 30 disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

30 Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo es conveniente demorar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse con el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su  
 35 velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Alternativamente, la absorción demorada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso. Las formas de inyección retardada se preparan  
 40 formando matrices microencapsuladas del fármaco en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, la velocidad de liberación del fármaco se puede controlar. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen  
 45 poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables retardadas también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con los tejidos corporales.

40 Las composiciones para administración rectal o vaginal son preferiblemente supositorios que se pueden preparar mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de supositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a temperatura  
 45 corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

45 Las presentaciones sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas presentaciones sólidas, el compuesto activo se mezcla con por lo menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como  
 50 almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábica, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por  
 55 ejemplo, alcohol cetílico y monostearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolina y arcilla de bentonita, y i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, esterato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y sus mezclas. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la presentación puede también comprender agentes tampón.

55 Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura que usan excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las presentaciones sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden opcionalmente contener agentes opacificadores y

también ser una composición que libera el ingrediente(s) activo solamente, o preferencialmente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente en un modo demorado. Los ejemplos de composiciones de fijación que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar pueden también emplearse como cargas en cápsulas de gelatina blanda y dura que usan excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden tener forma microencapsulada con uno o más excipientes como se mencionó anteriormente. Las presentaciones sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En dichas presentaciones sólidas, el compuesto activo se puede añadir con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas presentaciones pueden también comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las presentaciones pueden también comprender agentes tampón. Opcionalmente también pueden comprender agentes opacificadores y también pueden ser una composición que libere el ingrediente(s) activo solamente, o preferencialmente, en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente en un modo demorado. Los ejemplos de composiciones fijadoras que se pueden utilizar incluyen sustancias y ceras poliméricas.

Las presentaciones para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda ser requerido. La formulación oftálmica, gotas para los oídos y gotas oculares se contemplan también dentro del alcance de la presente invención. Adicionalmente, se pueden emplear los parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proveer administración controlada de un compuesto al organismo. Dichas presentaciones pueden elaborarse disolviendo o dispensando el compuesto en el medio apropiado. Los potenciadores de absorción también se pueden usar para aumentar el flujo del compuesto en la piel. La velocidad se puede controlar proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el compuesto en una matriz o gel de polímero.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas se pueden emplear en terapias de combinación, es decir los compuestos y las composiciones farmacéuticas se pueden administrar concurrentemente con, antes, o con posterioridad a uno o más de otros procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (procedimientos terapéuticos) para emplear en un esquema de combinación tomará en cuenta la compatibilidad del esquema terapéutico y/o los procedimientos deseados y del efecto deseado que se ha de lograr. Las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un compuesto inventivo puede administrarse concurrentemente con otro agente antineoplásico, o pueden lograr efectos distintos (p. ej., controlar cualquier efecto adverso).

El compuesto de la presente invención puede también utilizarse en un pack o kit farmacéutico que comprende uno o más recipientes que contienen uno o más ingredientes de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento, y en ciertas realizaciones, incluye un agente terapéutico aprobado adicional para uso como terapia de combinación. Opcionalmente asociado con dicho recipiente(s) puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, el uso o la venta de productos farmacéuticos, en donde el aviso refleje la aprobación de la fabricación, el uso o la venta para administración humana por parte de la agencia.

Estos y otros aspectos de la presente invención se apreciarán además tras considerar los siguientes Ejemplos, destinados a ilustrar determinadas realizaciones particulares de la invención pero no a limitar su alcance, como se define en las reivindicaciones.

## Ejemplos

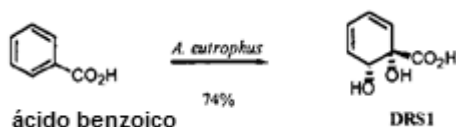
### Ejemplo 1-Síntesis de (-)-tetraciclina

Procedimientos generales. Todas las reacciones se efectuaron en matraces de fondo redondo secados en el fuego Schlenk modificados (forma Kjeldahl) equipados con un tapón de goma a presión positiva de argón, a menos que se indique lo contrario. Los líquidos y disoluciones sensibles a aire y humedad se transfirieron con jeringa o cánula de acero inoxidable. De ser necesario (en ese caso se indica), las disoluciones se desoxigenaron con ciclos alternativos de congelación (nitrógeno líquido)/evacuación/ descongelación ( $\geq$  tres iteraciones). Las disoluciones orgánicas se concentraron por evaporación rotatoria a  $\sim$ 25 Torr (aspiradora hogareña). Se realizó cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice (60 Å, grado estándar) como lo describen Still *et al.* (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. 1978, 43, 2923-2925). La cromatografía en capa fina analítica se realizó usando placas de vidrio pre-recubiertas con gel de sílice de malla 0,25 mm 230-400 impregnadas con un indicador fluorescente (254 nm). Las capas de cromatografía en capa fina se visualizaron por exposición a luz ultravioleta y/o exposición a molibdato de amonio y cerio o una disolución ácida de p-anisaldehído seguida de calor en una placa caliente.

Materiales. Se emplearon reactivos y disolventes comerciales tal como fueron recibidos, con las siguientes excepciones. Clorotrimetilsilano, trietilamina, diisopropilamina, 2,2,6,6-tetrametilpiperidina, *N,N,N',N'*-tetrametiletilenodiamina, DMPU, HMPA y *N,N*-diisopropiletilamina se destilaron a partir de hidruro de calcio bajo atmósfera de dinitrógeno. Benceno, diclorometano, éter etílico, metanol, piridina, tetrahidrofurano, hexano, acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida y tolueno se purificaron por el método de Pangborn *et al.* (Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* 1996, 15, 1518-1520). La molaridad de *n*-butil-litio, *s*-butil-litio y *t*-butil-litio se determinaron por titulación con una disolución de tetrahidrofurano de 2-butanol usando trifenilmetano como un indicador (Duhamel, L.; Palquevent, J.-C. *J. Org. Chem.* 1979, 44, 3404-3405).

Instrumentación. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones ( $^1\text{H}$  NMR) y resonancia magnética nuclear de carbono ( $^{13}\text{C}$  NMR) se registraron con espectrómetros de NMR Varian Unity/Inova 600 (600 MHz), Varian Unity/Inova 500 (500 MHz/125 MHz) o Varian Mercury 400 (400 MHz/100 MHz). Los desplazamientos químicos para protones se indican en una escala de partes por millón (escala  $\delta$ ) campo abajo del tetrametilsilano y se menciona el protio residual en los disolventes de NMR ( $\text{CHCl}_3$ :  $\delta$  7,26,  $\text{C}_6\text{D}_5\text{H}$ :  $\delta$  7,15,  $\text{D}_2\text{HCO}$ :  $\delta$  3,31,  $\text{CDHCl}_2$ :  $\delta$  5,32,  $(\text{CD}_2\text{H})\text{CD}_3\text{SO}$ :  $\delta$  2,49). Los desplazamientos para carbono se indican en partes por millón (escala  $\delta$ ) campo abajo del tetrametilsilano y se mencionan las resonancias de carbono del disolvente ( $\text{CDCl}_3$ :  $\delta$  77,0,  $\text{C}_6\text{D}_6$ :  $\delta$  128,0,  $\text{D}_3\text{COD}$ :  $\delta$  44,9,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ :  $\delta$  53,8,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ :  $\delta$  39,5). Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, br = ancho), integración, constante de acoplamiento en Hz, y asignación. Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron usando un espectrofotómetro de FT-IR Perkin-Elmer 1600 con referencia a un estándar de poliestireno. Los datos se presentan de la siguiente manera: frecuencia de la absorción ( $\text{cm}^{-1}$ ), intensidad de absorción (s = fuerte, sb = ancho fuerte, m = medio, w = débil, br = amplio) y asignación (si corresponde). Las rotaciones ópticas se determinaron en un polarímetro digital JASCO DIP-370 equipado con una fuente de lámpara de sodio usando una célula de solución de 200  $\mu\text{l}$  o 2 ml. Se obtuvieron espectros de masa de alta resolución en Centros de Espectrometría de Masas de Harvard University.

Producto de dihidroxilación microbiana DRS1:



#### Preparación de disoluciones madre de glicerol

Células B9 de *Alcaligenes eutrophus* (polvo liofilizado, 20 mg, generalmente provisto por el Prof. George D. Hegeman (Indiana University); Reiner, A. M.; Hegeman, G. D. *Biochemistry* 1971, 10, 2530,) se suspendieron en caldo nutriente (5 ml, preparado disolviendo 8 g de caldo nutriente Difco Bacto $\text{\textcircled{C}}$  en 1 l de agua nanopura seguido de esterilización en un autoclave a 125  $^{\circ}\text{C}$ ) en un tubo de cultivo estéril de 20 ml. Se añadió disolución acuosa de succinato sódico (16,7  $\mu\text{l}$  de una disolución acuosa 2,5 M, concentración final 5 mM), y el tubo de cultivo se agitó a 250 rpm a 30  $^{\circ}\text{C}$  hasta que el crecimiento celular se tornó aparente (3 d). Una alícuota (250  $\mu\text{l}$ ) de la suspensión celular se transfirió luego a 5 ml de medio mineral de Hutner (HMB, véase el párrafo a continuación) que contenía succinato de sodio (16,7  $\mu\text{l}$  de una disolución acuosa 2,5 M, concentración final 5 mM) en un tubo de cultivo estéril de 20 ml. El tubo de cultivo se agitó a 250 rpm por 2 d a 30  $^{\circ}\text{C}$ , tras lo cual se subcultivó una alícuota (250  $\mu\text{l}$ ) de la disolución de fermentación en un matraz Erlenmeyer estéril que contenía 50 ml de HMB y disolución acuosa de succinato sódico (167  $\mu\text{l}$  de una disolución 2,5 M, concentración final 5 mM). El matraz se agitó a 250 rpm durante 24 h a 30  $^{\circ}\text{C}$ . La disolución resultante se usó directamente para la preparación de disoluciones madre de glicerol. Por lo tanto, una porción de la suspensión celular subcultivada (5 ml) se diluyó con un volumen equivalente de glicerol estéril, y la disolución resultante se dividió en diez tubos Eppendorf iguales de 2 ml. Las disoluciones madre individuales se conservaron luego a -80  $^{\circ}\text{C}$ .

#### Medio de base mineral de Hutner

Se preparó el medio de base mineral de Hutner (HMB) de la siguiente manera. Se disolvió hidróxido de potasio sólido (400 mg) en 500 ml de agua nanopura en un matraz Erlenmeyer de 2 l. Se añadieron secuencialmente ácido nitriltriácético (200 mg), sulfato de magnesio (283 mg), dihidrato de cloruro de calcio (67 mg), molibdato de amonio (0,2 mg), sulfato de hierro (II) (2,0 mg), disolución de metales de Hutner 44 (1 ml, ver párrafo a continuación), sulfato de amonio (1,0 g), dihidrógeno fosfato de potasio (2,72 g) y heptahidrato monohidrógeno fosfato de sodio (5,36 g). La disolución se diluyó hasta un volumen total de 1 l y el pH se ajustó hasta 6,8 con ácido clorhídrico concentrado. El medio se esterilizó por filtración o calentando en un autoclave.

La disolución de metales de Hutner 44 se preparó de la siguiente manera. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (100  $\mu\text{l}$ ) a agua nanopura (50 ml) en un matraz de 250 ml Erlenmeyer. Se añadieron luego EDTA sólido (0,50 g), heptahidrato de sulfato de zinc (2,20 g), heptahidrato de sulfato de hierro (II) (1,0 g), sulfato de cobre (I) (0,39 g),

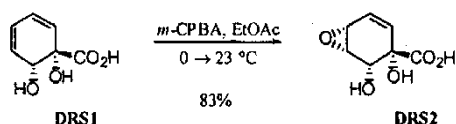
hexahidrato de nitrato de cobalto (II) (50 mg) y decahidrato de tetraborato sódico (36 mg) en secuencia, seguidos por 50 ml de agua nanopura.

#### Dihidroxilación celular de benzoato sódico

5 La punta de una pipeta estéril se rayó en la superficie de una disolución madre de glicerol congelada para producir pequeños fragmentos (aprox. 10 mg). Los fragmentos congelados se añadieron a un matraz Erlenmeyer estéril de 125 ml que contenía HMB (25 ml) y una disolución acuosa de succinato sódico (140  $\mu$ l de una disolución 1,5 M, concentración final 5 mM). El matraz se agitó a 250 rpm durante 2 días a 30 °C. Se transfirió una alícuota (10 ml) de la disolución heterogénea blanca usando una pipeta estéril a un frasco de desarrollo de células mamíferas que contenían HMB (6 l) y una disolución acuosa de succinato sódico (20 ml de una disolución 1,5 M, 5 mM concentración final). El frasco se calentó en una placa caliente hasta una temperatura interna de 30 °C; se inyectó aire filtrado con algodón en el medio. Después de 2 días, la disolución blanca heterogénea se trató con disolución acuosa de benzoato sódico (18 ml de una disolución 1,0 M) y una disolución acuosa de succinato sódico (10 ml de una disolución 1,5 M), induciendo la dihidroxilación. La mezcla resultante se aireó vigorosamente durante 6 horas a una temperatura interna de 30 °C. Después de la inducción, la disolución acuosa de benzoato sódico suficiente (24 a 15 48 ml de una disolución 1,0 M, dependiendo de la velocidad de consumo) se añadió cada hora para mantener una concentración de 10-20 mM (determinada por absorbancia de UV a 225 nm). La disolución acuosa de succinato de sodio (10 ml de una disolución 1,5 M) se añadió cada cuatro horas. Estas adiciones procedieron durante 18 horas, luego la disolución se aireó durante la noche a una temperatura interna de 30 °C, para asegurar la conversión completa. El caldo de fermentación se centrifugó, en porciones, a 6000 rpm (rotor Sorvall GS-3, modelo SLA-3000) 20 para eliminar el material celular. El sobrenadante se concentró hasta un volumen de 400 ml usando un evaporador rotatorio (temperatura del baño <45 °C). El concentrado se enfrió hasta 0 °C y luego se acidificó hasta pH 3,0 usando ácido clorhídrico acuoso concentrado. La disolución acuosa acidificada se extrajo repetidas veces con acetato de etilo (8 x 500 ml, 4 x 800 ml, 8 x 1 l). Los extractos de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de sodio antes de concentrar, usando un evaporador rotatorio (temperatura del baño <45 °C), proporcionando un residuo sólido amarillo pálido. La trituración del residuo con diclorometano (2 x 200 ml) seguida de secado al vacío proporcionó ácido (1S,2R)-1,2-dihidroxiciclohexa-3,5-dieno-1-carboxílico puro (DRS1) en forma de un polvo blanco mp 95-96 °C dec (38 g, 74%,  $[\alpha]_D$  -114,8 (c 0,5 en EtOH), lit.,  $[\alpha]_D$  -106 (c 0,5 en EtOH) Jenkins, G. N.; Ribbons, D. W.; Widdowson, D. A.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. J.Chem. Soc. Perkin Trans. I 1995, 2647).

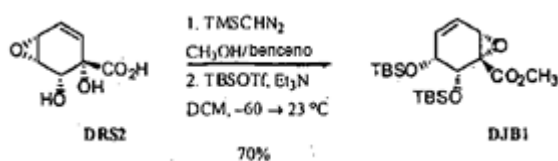
#### Epóxido DRS2:

30



35 Se purificó ácido *m*-cloroperoxibenzoico (se purificó *m*CPBA de la siguiente manera: 50 g de 77% *m*CPBA (Alrich) se disolvieron en benceno (1 l), la disolución de benceno se lavó luego con tampón de fosfato pH 7,4 (3 x 1 l) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  durante 3 horas y se concentró (<40 °C, peligro de detonación térmica) para dar *m*CPBA puro en forma de un sólido blanco; se añadieron 10,7 g, 62,3 mmol, 1,2 equiv) en tres porciones iguales durante 30 min. a una suspensión del producto de dihidroxilación microbiana DRS1 (8,10 g, 51,9 mmol, 1,0 equiv) en acetato de etilo (400 ml) a 23 °C. La disolución heterogénea se agitó durante 10 h, luego se diluyó con benceno (80 ml) y se agitó durante 1 h. El sobrenadante decantó y el residuo sólido se trituró con benceno (2 x 15 ml). El sólido pastoso resultante se secó al vacío para dar el epóxido DRS2 en forma de un polvo blanco amorfo (7,36 g, 83%), mp 87-91 °C;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,23 (dd, 1H,  $J = 9,6, 3,9$  Hz, =CHC(OCH)), 5,92 (dd, 1H,  $J = 9,6, 1,9$  Hz, =CHC(CO<sub>2</sub>H)), 4,40 (d, 1H,  $J = 1,3$  Hz, CHOH), 3,58 (dd, 1H,  $J = 4,4, 1,3$  Hz, CHCHOH), 3,49 (m, 1H, =CCHO);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  175,8, 135,1, 128,8, 75,4, 70,9, 57,5, 50,3; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3381 (s, OH), 1738 (s, C=O), 1608 (m), 1255 (m), 1230 (m), 1084 (m, C-O); HRMS (CI)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_5 + \text{NH}_4)^+$  190,0715, encontrado 190,0707,

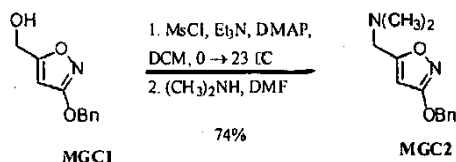
#### Epóxido DJB1:





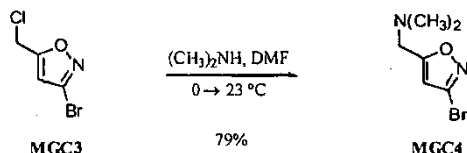
Una disolución de trimetilsilildiazometano en hexanos (2,0 M, 25,5 ml, 51,0 mmol, 1,2 equiv) se añadió a una disolución del epóxido DRS2 (7,36 g, 42,8 mmol, 1,0 equiv) en metanol-benceno (1:3, 160 ml) a 23 °C. Se observó extensa evolución gaseosa tras la adición. La disolución amarilla se agitó durante 5 min, luego se concentró, proporcionando un sólido amarillo ligero. El sólido se secó por destilación azeotrópica de benceno (2 x 25 ml), y el sólido seco se suspendió en diclorometano (200 ml). Se añadieron luego en secuencia trietilamina (20,8 ml, 149 mmol, 3,5 equiv) y *tert*-butildimetilsilil trifluorometanosulfonato (29,4 ml, 128 mmol, 3,0 equiv), proporcionando una disolución homogénea. La disolución de reacción se agitó a 23 °C durante 30 min. Se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 300 ml) seguida de diclorometano (100 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró, y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5:95 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el epóxido DJB1 en forma de un aceite amarillo ligero (12,4 g, 70% en 2 etapas).  $R_f$  0,50 (1:4 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,95 (dd, 1H,  $J = 9,8, 3,4$  Hz, =CHCOTBS), 5,89 (ddd, 1H,  $J = 9,8, 2,9, 1,5$  Hz, =CHCHOCCO<sub>2</sub>), 4,63 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz, O<sub>2</sub>CCCHOTBS), 4,42 (m, 1H, =CCHOTBS), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,31 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, CHOCCO<sub>2</sub>), 0,90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,89 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,09 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,08 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>), 0,07 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170,2, 138,7, 122,6, 69,3, 68,4, 59,7, 52,5, 52,0, 25,9, 25,7, 18,3, 18,2, -4,18, -4,27, -4,45, -5,21; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  1759 (m, C=O), 1736 (s, C=O), 1473 (m), 1256 (w), 1253 (s), 1150 (s, C-O), 1111 (m, C-O), 1057 (s, C-O), 940 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{Si}_2)^+$  414,2258, encontrado 414,2239,

## 20 Isoxazol MGC2 (Método A):



Trietilamina (37,5 ml, 0,269 mol, 1,15 equiv), 4-(dimetilamino)piridina (289 mg, 2,34 mmol, 0,01 equiv) y cloruro de metanosulfonilo (20,8 ml, 0,269 mol, 1,15 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del alcohol MGC1 (preparado en dos etapas a partir de 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxilato de metilo comercialmente disponible, como lo describieron previamente: Reiss, R.; Schön, M.; Laschat, S.; Jäger, V. Eur. J. Org. Chem. 1998, 473-479.) (48,0 g, 0,234 mol, 1,0 equiv) en diclorometano (450 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h, luego se concentró, proporcionando un aceite anaranjado. Se añadió dimetilamina enfriada (condensada usando un dedo frío con hielo seco/acetona, 26,2 ml, 0,480 mol, 2,0 equiv) a una mezcla del aceite anaranjado preparado arriba y *N,N*-dimetilformamida (150 ml) a 0 °C, proporcionando una disolución homogénea. La disolución se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se dejó calentar a 23 °C; se siguió agitando a esa temperatura durante 24 h. La disolución se repartió entre disolución acuosa de bicarbonato sódico y salmuera (2:1, 300 ml) y acetato de etilo-hexanos (1:1, 500 ml). La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera (2 x 200 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un residuo pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:4 a o 1:1 acetato de etilo-hexanos), para dar el isoxazol MGC2 en forma de un aceite amarillo claro (40,1 g, 74%).  $R_f$  0,34 (1:1 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,31 (m, 5H, ArH), 5,82 (s, 1H, =CH), 5,23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3,48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,27 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171,9, 171,2, 136,1, 128,8, 128,5, 128,7, 94,8, 71,7, 55,1, 45,3; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  2950 (s, CH), 1615 (s), 1494 (s), 1452 (s), 1136 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2)^+$  232,1212, encontrado 232,1220,

## Isoxazol MGC4:

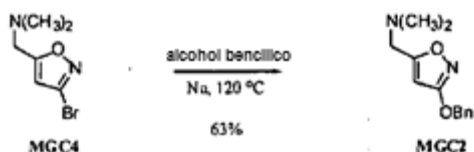


Se añadió gota a gota dimetilamina enfriada (condensada en un recipiente de reacción sumergido en un baño a 0 °C usando un dedo frío con hielo seco/acetona, 106 ml, 1,94 mol, 2,2 equiv) mediante una cánula a una disolución del isoxazol MGC3 (preparado en dos etapas a partir de ácido glioxílico como lo indica: Pevarello, P.; Varasi, M. Synth. Commun. 1992, 22, 1939.) (174 g, 0,884 mol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (2 l) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego el baño de enfriamiento se eliminó. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 23 °C; se

siguió agitando a esa temperatura durante 8 h. La mezcla se repartió entre salmuera y disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (1:1, 1,5 l) y acetato de etilo (1,5 l). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 400 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró hasta un volumen de 500 ml, generando la formación de un precipitado blanco. El concentrado se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el isoxazol MGC4 en forma de un aceite anaranjado (143 g, 79%). Se preparó una muestra analítica por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 a 2:8 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el isoxazol MGC4 en forma de un aceite amarillo claro.

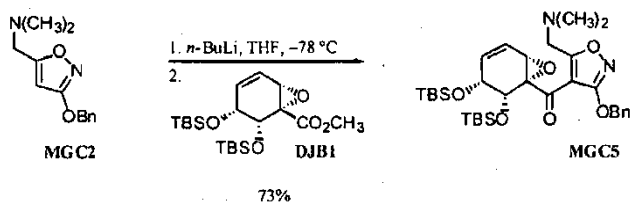
$R_f$  0,30 (1:4 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,26 (s, 1H, vinil), 3,63 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,30 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,1, 140,5, 106,8, 54,5, 45,3; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3137 (w), 2945 (m), 2825 (m), 2778 (m), 1590 (s), 1455 (m), 1361 (m), 1338 (s), 1281 (s), 1041 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_6\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}+\text{H})^+$  204,9976, encontrado 204,9969,

Isoxazol MGC2 (Método B):



Se añadió metal de sodio (32,63 g, 1,42 mol, 2,03 equiv) en porciones durante 8 h a alcohol bencílico (1 l) a 23 °C. La mezcla resultante se agito vigorosamente durante 24 h, luego se transfirió con una cánula de boca grande al isoxazol MGC4 puro (143 g, 0,700 mol, 1,0 equiv) a 23 °C. La mezcla de color pardo claro resultante se dispuso en un baño de aceite precalentado a 120 °C y se agitó durante 20 h a esa temperatura. Se añadió acetato de etilo (2 l) a la mezcla de reacción enfriada y se siguió agitando durante 15 min. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 2 l) y la fase acuosa se separó. La fase orgánica se extrajo adicionalmente con dos porciones de 300 ml de ácido clorhídrico acuoso 1,0 M. Las fases acuosas se combinaron y el pH se ajustó hasta 9 por adición lenta de hidróxido sodio acuoso (6,0 M, aprox. 350 ml). La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 x 500 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el isoxazol MGC2 en forma de un aceite amarillo (102 g, 63%). Se preparó una muestra analítica por cromatografía en columna ultrarrápida (3:7 acetato de etilo-hexanos, luego 5:95 metanol en acetato de etilo), proporcionando el isoxazol MGC2 en forma de un aceite amarillo claro (los datos espectroscópicos fueron idénticos a aquellos obtenidos para el material preparado por el Método A).

Cetona MGC5:

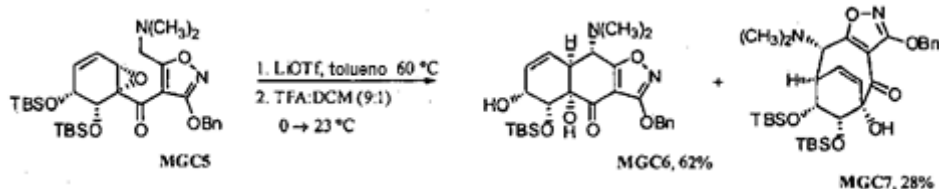


Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (2,47 M, 16,0 ml, 39,5 mmol, 1,0 equiv) se añadió a una disolución del isoxazol MGC2 (9,16 g, 39,5 mmol, 1,0 equiv) en tetrahydrofurano (150 ml) a -78 °C. La disolución de color óxido resultante se agitó a -78 °C durante 1 h tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de éster metílico DJB1 (9,82 g, 23,7 mmol, 0,6 equiv) en tetrahydrofurano (6 ml) con cánula. La transferencia se cuantificó con dos porciones de 1 ml de tetrahydrofurano. La disolución de color pardo resultante se agitó a -78 °C durante 1 h, luego se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 250 ml). La mezcla bifásica se dejó calentar a 23 °C, luego se extrajo con diclorometano (2 x 300 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 a 1:3 acetato de etilo-hexanos), proporcionando la cetona MGC5 en forma de un sólido amarillo ligero (10,6 g, 73%).

$R_f$  0,59 (1:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,35 (m, 5H, ArH), 5,90 (ddd, 1H,  $J = 9,8, 5,9, 2,0$  Hz, =CHCHOSi), 5,82 (dd, 1H,  $J = 9,8, 3,4$  Hz, =CHCHOCC), 5,31 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4,58 (d, 1H,  $J = 4,2$  Hz, (O)CCCHOSi), 4,27 (m, 1H, =CHCHOSi), 3,94 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, CHH'N), 3,77 (d, 1H,  $J = 15,6$  Hz, CHH'N), 3,17 (dd, 1H,  $J = 3,4, 1,5$  Hz, HCOCC(O)), 2,35 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,89 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,83 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,06 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0,05 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), 0,04 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), -0,07 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191,8, 176,3, 168,9, 136,5, 135,5, 128,8, 128,7, 125,0, 106,9, 72,4, 69,6, 67,8, 67,4, 55,3, 52,6, 45,9, 26,2, 26,0, 18,5, 18,3, -3,1, -

3,8, -3,8, -5,1; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  2952 (s, CH), 1682 (s, C=O), 1594 (s), 1502 (s), 1456 (m), 1097 (s, C-O), 774 (s); HRMS (FAB)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2+\text{Na})^+$  637,3105, encontrado 637,3097,

Cetonas MGC6 y MGC7:



5

Se añadió trifluorometanosulfonato de litio sólido (76,0 mg, 0,490 mmol, 0,05 equiv) a una disolución de la cetona MGC5 (6,02 g, 9,80 mmol, 1,0 equiv) en tolueno (500 ml) a 23 °C. La mezcla de color amarillo ligero heterogénea resultante se dispuso en un baño de aceite precalentado a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 23 °C y se filtró. Los sólidos se lavaron con tolueno (50 ml) y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El aceite se cubrió con diclorometano-ácido trifluoroacético (10:1, 165 ml) y la mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 18 h. Se añadió disolución acuosa de bicarbonato sódico (300 ml) y se observó extensa evolución gaseosa tras la adición. La mezcla bifásica se extrajo con éter dietílico (4 x 300 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 a 1:5 acetato de etilo-hexanos), proporcionando la cetona MGC6 en forma de una espuma blanca (3,20 g, 62%) y la cetona MGC7 en forma de un aceite amarillo viscoso (1,68 g, 28%).

10

15

Cetona MGC6:

[ $R_f$  0,52 (1:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (m, 2H, ArH), 7,36-7,30 (m, 3H, ArH), 5,96 (bs, 1H, =CH), 5,45 (bs, 1H, =CH), 5,32 (m, 2H, OCHH'Ar), 5,33 (bs, 1H, CHOSi), 4,15 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz, CHOSi), 3,59 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,34 (bs, 1H, C<sub>3</sub>CH), 2,57 (bs, 1H, OH), 2,39 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,16 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  189,2, 178,3, 168,6, 135,3, 128,5, 128,4, 128,3, 125,4, 106,4, 79,8, 72,3, 72,2, 67,1, 63,6, 42,9, 26,1, 18,5, -4,0, -4,8; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3549 (bs, OH), 3455 (bs, OH), 2942 (s, CH), 1698 (s, C=O), 1617 (m), 1508 (s), 1032 (s, C-O), 906 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}+\text{H})^+$  501,2421, encontrado 501,2422,

20

25

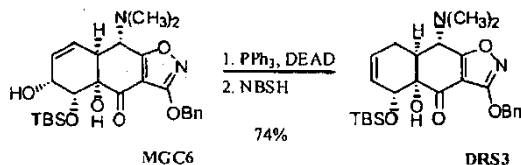
Cetona MGC7:

$R_f$  0,64 (1:5 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50 (d, 2H,  $J = 1,5$  Hz, ArH), 7,40-7,32 (m, 3H, ArH), 5,94 (dd, 1H,  $J = 9,7, 6,4$  Hz, =CHCHOSi), 5,76 (d, 1H,  $J = 9,7$  Hz, =CHCOH), 5,37 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz, OCHH'Ph), 5,32 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz, OCHH'Ph), 4,09 (d, 1H,  $J = 2,9$  Hz, HOCCOSi), 4,03 (s, 1H, OH), 3,88 (m, 1H, NCHCHOSi), 3,74 (d, 1H,  $J = 3,9$  Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH), 2,46 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,91 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,87 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,06 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,05 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,04 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,03 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  194,9, 173,9, 170,5, 135,8, 132,6, 128,8, 128,5, 128,3, 127,9, 106,2, 81,6, 74,8, 72,0, 71,7, 69,5, 44,6, 43,2, 26,1, 25,9, 18,7, 18,2, -3,6, -4,1, -4,3, -4,3; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3461 (bs, OH), 2940 (s, CH), 1693 (s, C=O), 1663 (s), 1647 (m), 1503 (m), 1080 (s, C-O), 774 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}_2+\text{H})^+$  615,3285, encontrado 615,3282,

30

35

Alqueno DRS3:



40

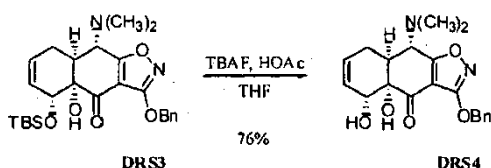
45

Se añadió azodicarboxilato de dietilo (472  $\mu\text{l}$ , 3,00 mmol, 3,0 equiv) a una disolución de la cetona MGC6 (500 mg, 1,00 mmol, 1,0 equiv) y trifetilfosfina (789 mg, 3,00 mmol, 3,0 equiv) en tolueno (6,0 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 min, tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de 2-nitrobencenosulfonyl hidrazina (651 mg, 3,00 mmol, 3,0 equiv) en tetrahidrofurano (3 ml) con una cánula. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se dejó calentar a 23 °C; se siguió agitando a esa temperatura durante 23 h. Se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 30 ml) y la mezcla bifásica resultante se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La

disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un residuo amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (95:5 a 1:9 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el alqueno DRS3 en forma de un sólido blanco (356 mg, 74%).

5  $R_f$  0,65 (1:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz, ArH), 7,39-7,34 (m, 3H, ArH), 5,81 (m, 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 5,55 (dd, 1H,  $J = 10,3, 2,0$  Hz,  $=\text{CHCOSi}$ ), 5,39 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz, OCHH'Ph), 5,35 (d, 1H,  $J = 12,2$  Hz, OCHH'Ph), 4,15 (s, 1H, CHOSi), 4,04 (bs, 1H, OH), 3,76 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,58 (dd, 1H,  $J = 10,7, 3,9$  Hz,  $\text{C}_3\text{CH}$ ), 2,47 (m, 8H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $=\text{CCH}_2$ ), 0,86 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -0,05 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ ), -0,13 (s, 3H,  $\text{SiCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  191,5, 183,3, 167,9, 135,3, 128,8, 128,7, 128,5, 127,4, 106,8, 78,3, 72,6, 72,0, 67,9, 60,7, 43,0, 42,1, 26,0, 25,8, 23,6, 18,2, -4,6, -5,0; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3528 (w, OH), 2933 (s, CH), 1702 (s, C=O), 1600 (m), 1507 (s), 1092 (s; C-O), 1061 (s, C-O); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si}+\text{H})^+$  485,2472, encontrado 485,2457,

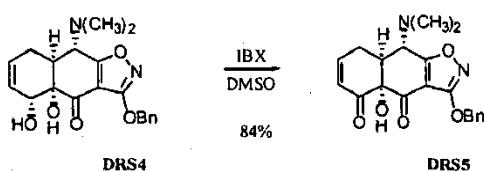
Diol DRS4:



15 Ácido acético (83,0  $\mu\text{l}$ , 1,44 mmol, 2,0 equiv) y una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahydrofurano (1,0 M, 1,44 ml, 1,44 mmol, 2,0 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución de la olefina DRS3 (350 mg, 0,723 mmol, 1,0 equiv) en tetrahydrofurano (7,0 ml) a 0 °C. La disolución de color gris claro resultante se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se dejó calentar hasta 23 °C; se siguió agitando a esa temperatura durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró, proporcionando un aceite pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:4 a 1:1 acetato de etilo: hexanos), proporcionando el diol DRS4 en forma de un sólido blanco ceroso (202 mg, 76%).

20  $R_f$  0,38 (1:1 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51-7,48 (m, 2H, ArH), 7,42-7,36 (m, 3H, ArH), 5,84 (m, 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 5,55 (m, 1H,  $=\text{CHCOH}$ ), 5,36 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,15 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, CHOH), 3,69 (d, 1H,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,67 (m, 1H,  $\text{C}_3\text{CH}$ ), 2,47 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,43 (dd, 1H,  $J = 7,7, 1,5$  Hz,  $=\text{CCHH}'$ ), 2,36 (m, 1H,  $=\text{CCHH}'$ ); FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3492 (w, OH), 3272 (s, OH), 1703 (s, C=O), 1606 (m), 1509 (s), 1008 (s, C-O), 732 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H})^+$  371,1607, encontrado 371,1601,

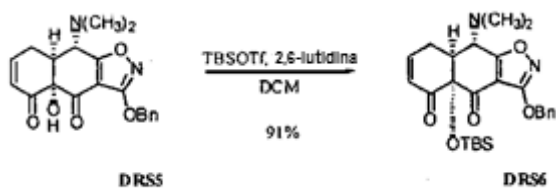
Ciclohexenona DRS5:



30 Se añadió ácido o-yodoxibenzoico sólido (558 mg, 1,99 mmol, 3,0 equiv) a una disolución del diol DRS4 (246 mg, 0,665 mmol, 1,0 equiv) en dimetilsulfóxido (5,0 ml) a 23 °C. La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 5 min tras lo cual se tornó homogénea. La mezcla de reacción de color pardo se agitó a 23 °C durante 36 h. Se añadió agua (10 ml), lo que produjo la precipitación de exceso de ácido o-yodoxibenzoico. La mezcla se filtró y el filtrado se repartió entre disolución saturada acuosa de bicarbonato de sodio-salmuera (1:1, 20 ml) y acetato de etilo-hexanos (2:1, 45 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con una porción de 45 ml de acetato de etilo-hexanos (2:1). Los extractos orgánicos se combinaron y lavaron con disolución acuosa de sulfito de sodio (2,0 M, 50 ml), salmuera (50 ml), y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando la ciclohexenona DRS5 en la forma de una espuma de color pardo claro (206 mg, 84%).

35  $R_f$  0,15 (1:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (d, 2H,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 7,40-7,34 (m, 3H, ArH), 6,98 (m, 1H,  $=\text{CHCH}_2$ ), 6,12 (ddd, 1H,  $J = 12,2, 2,0, 2,0$  Hz,  $=\text{CHC}(\text{O})$ ), 5,35 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ar}$ ), 4,75 (bs, 1H, OH), 3,85 (d, 1H,  $J = 9,8$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,82 (m, 3H,  $\text{C}_3\text{CH}$ ,  $=\text{CCH}_2$ ), 2,48 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  192,8, 188,2, 182,8, 167,6, 149,7, 135,0, 128,9, 128,8, 128,6, 128,3, 107,9, 79,7, 72,8, 60,4, 45,5, 42,4, 25,4; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3447 (w, OH), 1707 (s, C=O), 1673 (s, C=O), 1600 (m), 1512 (s), 1018 (s, C-O), 730 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H})^+$  369,1450, encontrado 369,1454,

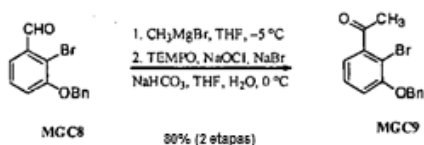
45 Silil-Ciclohexenona DRS6:



2,6-Lutidina (75,0  $\mu\text{l}$ , 0,640 mmol, 5,0 equiv) y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (88,0  $\mu\text{l}$ , 0,380 mmol, 3,0 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución de la ciclohexenona DRS5 (47,0 mg, 0,130 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (3 ml) a 23 °C. La mezcla se agitó a 23 °C durante 3 h, luego se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 15 ml). La mezcla bifásica se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando la silil-ciclohexenona DRS6 en la forma de un sólido cristalino blanco (56,0 mg, 91%).

Mp 157-158 °C (dec);  $R_f$  0,54 (1:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51 (d, 2H,  $J = 1,5$  Hz, ArH), 7,50-7,34 (m, 3H, ArH), 6,94 (m, 1H, =CHCH<sub>2</sub>), 6,10 (ddd, 1H,  $J = 10,3, 1,5, 1,5$  Hz, =CHC(O)), 5,36 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar), 3,79 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,83 (m, 2H, =CCH<sub>2</sub>), 2,78 (m, 1H, C<sub>3</sub>CH), 2,46 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,84 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,27 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,06 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  193,4, 187,9, 181,6, 167,7, 149,5, 135,2, 128,8, 128,8, 128,8, 128,6, 108,6, 83,5, 72,8, 59,8, 48,1, 42,2, 26,3, 25,8, 19,3, -2,2, -3,8; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  2942 (s), 1719 (s, C=O), 1678 (s, C=O), 1602 (m), 1510 (s), 1053 (s, C-O), 733 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para (C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Si+H)<sup>+</sup> 483,2315, encontrado 483,2321,

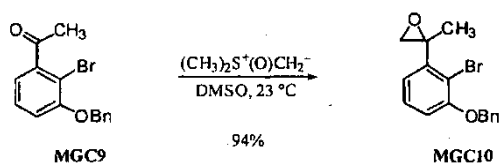
Cetona MGC9:



Una disolución de bromuro de metilmagnesio en éter (3,15 M, 11,6 ml, 36,7 mmol, 1,07 equiv) se añadió a una disolución del aldehído MGC8 (sintetizado en 2 etapas a partir de alcohol 3-benciloxi bencílico comercialmente disponible que indican: Hollinshed, S. P.; Nichols, J. B.; Wilson, J. W. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 6703,) (10,0 g, 34,3 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (90 ml) a -5 °C (NaCl/baño de hielo). La disolución de color pardo claro se agitó a -5 °C durante 60 min, luego se repartió entre disolución saturada de cloruro de amonio acuoso (400 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo ligero (10,1 g, 95% bruto). El producto se usó sin purificación adicional.

Se añadieron bromuro de sodio (846 mg, 8,22 mmol, 0,25 equiv) y 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxilo (51,0 mg, 0,329 mmol, 0,01 equiv) en secuencia a una disolución del aceite amarillo ligero preparado anteriormente (10,1 g, 32,8 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (30 ml) a 0 °C. Una disolución recién preparada de bicarbonato sódico (690 mg, 8,22 mmol, 0,25 equiv) en blanqueador comercial Clorox (90 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió en una porción a la mezcla anteriormente preparada a 0 °C. La mezcla amarilla brillante resultante se agitó vigorosamente a 0 °C por 1,5 h, tras lo cual se añadió sulfito de sodio (1,0 g). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 23 °C, luego se repartió entre agua (400 ml) y acetato de etilo (400 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo ligero. El producto cristalizó a partir de etanol, proporcionando la cetona MGC9 en forma de un sólido blanco (8,08 g, 80% en 2 etapas).  $R_f$  0,80 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26-7,48 (m, 6H, ArH), 6,98 (m, 2H, ArH), 5,19 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 2,62 (s, 3H, C(=O)CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,4, 155,5, 144,4, 136,3, 128,9, 128,7, 128,3, 127,2, 120,3, 115,2, 109,1, 71,3, 30,9; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3065 (w), 3032 (w), 2918 (m), 1701 (s, C=O), 1565 (m), 1426 (m), 1300 (s), 1271 (s), 1028 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>Br+H)<sup>+</sup> 304,0099, encontrado 304,0105,

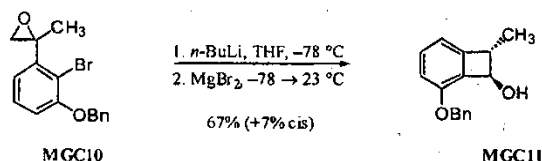
Epóxido MGC10:



Se añadió dimetilsulfóxido (90 ml) gota a gota con jeringa a una mezcla de yoduro de trimetilsulfoxonio sólido (694 mg, 3,15 mmol, 1,3 equiv) e hidruro de sodio sólido (60% en aceite, 126 mg, 3,15 mmol, 1,3 equiv, se lavó con tres porciones de 2 ml de *n*-hexano) a 23 °C. Se observó evolución gaseosa vigorosa tras la adición. La mezcla gris turbia resultante se agitó a 23 °C durante 40 min, luego se añadió con cánula una disolución de la cetona MGC9 (8,08 g, 26,5 mmol, 1,0 equiv) en dimetilsulfóxido (30 ml). La transferencia se cuantificó con una porción de 2 ml de dimetilsulfóxido. La mezcla anaranjada resultante se agitó a 23 °C durante 35 h, luego se repartió entre salmuera (1 l) y éter (500 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con una porción de 500 ml de éter. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5:95 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el epóxido MGC10 en la forma de un aceite claro (7,94 g, 94%).

$R_f$  0,90 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,20-7,52 (m, 6H, ArH), 7,10 (dd, 1H,  $J = 7,5, 1,2$  Hz, *o*-ArH), 6,88 (dd, 1H,  $J = 8,1, 1,2$  Hz, *o*-ArH), 5,16 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3,03 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{CHH}'\text{OCCH}_3$ ), 2,87 (d, 1H,  $J = 4,8$  Hz,  $\text{CHH}'\text{OCCH}_3$ ), 1,67 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155,0, 143,4, 136,7, 128,8, 128,4, 128,2, 127,2, 121,2, 112,8, 112,3, 71,2, 59,7, 55,9, 22,9; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3034 (w), 2981 (w), 2925 (w), 1595 (w), 1567 (s), 1469 (s), 1423 (s), 1354 (s), 1300 (s), 1266 (s), 1028 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}+\text{H})^+$  318,0255, encontrado 318,0254,

20 Benzociclobutenol MGC11:



Una disolución de *n*-butil-lito en hexanos (1,60 M, 8,25 ml, 13,6 mmol, 1,4 equiv) se añadió gota a gota con jeringa por el costado de un recipiente de reacción que contenía el epóxido MGC10 (3,11 g, 9,74 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (90 ml) a -78 °C. La disolución amarilla resultante se agitó a -78 °C durante 20 min tras lo cual se añadió gota a gota con cánula una suspensión de bromuro de magnesio (3,95 g, 21,4 mmol, 2,2 equiv) en tetrahidrofurano (25 ml). La transferencia se cuantificó con dos porciones de 2,5 ml de tetrahidrofurano. La mezcla turbia resultante se agitó a -78 °C durante 60 min, luego el baño de enfriamiento se eliminó y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 23 °C. La mezcla se tornó clara tras calentar y se agitó a 23 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en disolución salina de Rochelle acuosa (10% p/p, 1 l) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 x 400 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido blanquecino. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 a 2:9 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el *trans*-benzociclobutenol MGC11 en forma de un sólido blanco (1,57 g, 67%).  $R_f$  0,50 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (br d, 2H,  $J = 7,5$  Hz, ArH), 7,38 (br t, 2H,  $J = 7,5$  Hz, ArH), 7,22-7,34 (m, 2H, ArH), 6,82 (d, 1H,  $J = 8,5$  Hz, *o*-ArH), 6,75 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, *o*-ArH), 5,35 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{OCHH}'\text{Ph}$ ), 5,25 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $\text{OCHH}'\text{Ph}$ ), 4,71 (br d, 1H,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{CHOH}$ ), 3,31 (br q, 1H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ ), 2,21 (br d, 1H,  $J = 7,0$  Hz, OH), 1,38 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CHCH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  154,0, 148,9, 137,4, 131,5, 128,5, 128,4, 127,8, 127,3, 115,2, 114,6, 77,6, 71,2, 50,6, 16,5; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3249 (m, OH), 2958 (w), 1602 (m), 1580 (s), 1453 (s), 1261 (s), 1039 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2+\text{H})^+$  240,1150, encontrado 240,1154,

Benzociclobutenol MGC12:

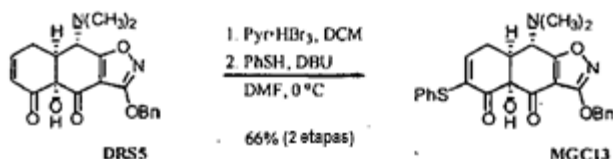


Trietilamina (336  $\mu\text{l}$ , 2,41 mmol, 1,4 equiv) y trifluorometano de trietilsililo (468  $\mu\text{l}$ , 2,07 mmol, 1,2 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del benzociclobutenol MGC11 (500 mg, 1,72 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (10

ml) a 23 °C. La disolución amarilla ligera se agitó a 23 °C durante 15 min, luego se repartió entre agua (30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5:95 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el benzociclobutenol MGC12 (609 mg, 99%) en forma de un aceite claro.

5 R<sub>f</sub> 0,85 (1:4 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48-7,32 (m, 5H, ArH), 7,24 (m, 2H, ArH), 6,82 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, *o*-ArH), 6,74 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz, *o*-ArH), 5,37 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz, CHH'Ph), 5,20 (d, 1H, *J* = 11,2 Hz, CHH'Ph), 4,87 (d, 1H, *J* = 1,6 Hz, CHOTES), 3,45 (dq, 1H, *J* = 7,2, 1,6 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 1,42 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz, CHCH<sub>3</sub>), 0,98 (t, 9H, *J* = 7,6 Hz, TES), 0,56 (q, 6H, *J* = 7,6 Hz, TES); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154,2, 148,8, 137,6, 131,3, 129,0, 128,7, 128,1, 127,8, 115,1, 114,7, 71,7, 49,9, 16,9, 7,1, 5,2, 5,1; FTIR (puro), cm<sup>-1</sup> 2952 (w), 2923 (w), 2854 (w), 1606 (w), 1469 (w), 1371 (m), 1265 (s), 1086 (s), 1057 (s), 1048 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>Si+H)<sup>+</sup> 354,2015, encontrado 354,2006.

Vinil sulfuro MGC13:



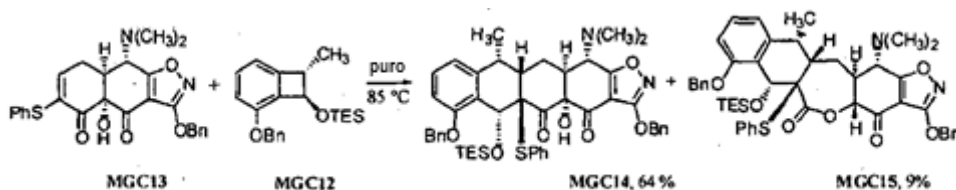
15 Se añadió piridinio hidrobromuro perbromuro sólido (293 mg, 0,917 mmol, 2,5 equiv) a una disolución de la ciclohexenona DRS5 (135 mg, 0,367 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (4 ml) a 23 °C. La disolución de color pardo se agitó vigorosamente a 23 °C durante 17 h tras lo cual se añadió sulfito de sodio (150 mg, 1,19 mmol, 3,25 equiv). La mezcla resultante se repartió entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 30 ml) y diclorometano (30 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido espumoso de color pardo ligero. El producto se usó inmediatamente sin purificación adicional.

20 R<sub>f</sub> 0,45 (2:3 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,24 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, *o*-ArH), 7,02 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz, *m*-ArH), 6,99 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *p*-ArH), 6,42 (ddd, 1H, *J* = 6,0, 3,5, 2,0 Hz, CH=CBr), 5,12 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, CHH'Ph), 5,03 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, CHH'Ph), 4,00 (br s, 1H, OH), 3,25 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,28-2,22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>CH), 2,16 (dd, 1H, *J* = 18,0, 6,0 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 1,83 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); FTIR (puro), cm<sup>-1</sup> 3397 (m, OH), 3063 (m), 2943 (m), 1714 (s, C=O), 1606 (s), 1514 (s), 1477 (s), 1371 (m), 1022 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>O<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>)<sup>+</sup> 447,0555, encontrado 447,0545.

30 Se añadieron bencenotiol (39,0 μl, 0,378 mmol, 1,03 equiv) y 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (56,0 μl, 0,378 mmol, 1,03 equiv) en secuencia a una disolución del producto anteriormente preparado (164 mg, 0,367 mmol, 1,0 equiv) en *N,N*-dimetilformamida (4 ml) a 0 °C. La mezcla de color pardo oscuro resultante se agitó vigorosamente a 0 °C durante 25 min, luego se repartió entre acetato de etilo-hexanos (1:1, 30 ml) y una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 30 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 15 ml de acetato de etilo-hexanos (1:1). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (15:85 a 1:4 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el vinil sulfuro MGC13 en forma de una espuma blanca (116 mg, 66% en dos etapas).

35 R<sub>f</sub> 0,47 (2:3 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,34 (dd, 2H, *J* = 7,0, 1,0 Hz, *o*-ArH), 7,23 (d, 2H, *J* = 6,5 Hz, *o*-ArH), 6,85-7,04 (m, 6H, ArH), 6,27 (ddd, 1H, *J* = 6,0, 3,0, 1,0 Hz, CH=CSPH), 5,11 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 5,02 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 4,62 (br s, 1H, OH), 3,42 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,44 (ddd, 1H, *J* = 20,0, 5,5, 3,0 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 2,27-2,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>CH), 1,87 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 188,9, 187,4, 182,5, 167,6, 145,4, 135,3, 135,2, 132,8, 132,6, 129,5, 128,6, 128,4, 128,3, 128,0, 127,8, 108,1, 80,3, 72,5, 59,8, 45,7, 41,4, 25,9; FTIR (puro), cm<sup>-1</sup> 3445 (w, OH), 3056 (w), 2943 (m), 2800 (w), 1711 (s, C=O), 1682 (s), 1600 (m), 1507 (s), 1471 (s), 1451 (m), 1333 (m), 1020 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>26</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub>N<sub>2</sub>S+H)<sup>+</sup> 477,1484, encontrado 447,1465.

45 Producto de adición de Diel-Alder MGC14 y lactona MGC15:



Un recipiente de reacción que contenía una mezcla del vinilsulfuro MGC13 (131 mg, 0,275 mmol, 1,0 equiv) y el benzociclobutenol MGC12 (750 mg, 2,11 mmol, 7,7 equiv) se dispuso en un baño de aceite precalentado a 85 °C. La disolución amarilla ligera se agitó a 85 °C durante 48 h, luego se dejó enfriar hasta 23 °C. La mezcla enfriada se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:19 a 1:4 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el producto de adición de Diels-Alder MGC14 en forma de un sólido espumoso blanquecino (145 mg, 64%), la lactona MGC15 en forma de un aceite claro (20,0 mg, 9%), y el benzociclobutenol recuperado MGC12 en forma de un aceite claro (650 mg).

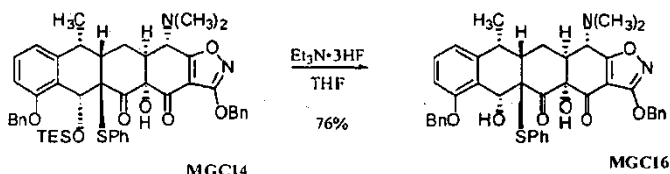
Producto de adición de Diels-Alder MGC14:

mp 178-179 °C;  $R_f$  0,55 (2:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,27 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, *o*-ArH), 7,06-7,22 (m, 8H, ArH), 6,92-6,96 (m, 3H, ArH), 6,85 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 6,70-6,75 (m, 3H, ArH), 6,55 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, *o*-ArH), 5,75 (s, 1H, CHOTES), 5,29 (br s, 1H, OH), 5,16 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 5,10 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,66 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, OCHH'Ph'), 4,63 (d, 1H,  $J = 10,8$  Hz, OCHH'Ph'), 4,36 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,02 (dq, 1H,  $J = 7,8, 6,0$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,77 (ddd, 1H,  $J = 6,6, 6,0, 4,2$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,41-2,52 (m, 2H, CHCHH'CH, CH<sub>3</sub>CHCHCH<sub>2</sub>), 2,08 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,83 (ddd, 1H,  $J = 13,2, 4,2, 4,2$  Hz, CHCHH'CH), 1,34 (d, 3H,  $J = 7,8$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0,70 (t, 9H,  $J = 7,8$  Hz, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,48 (d, 6H,  $J = 7,8$  Hz, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196,3, 186,1, 181,4, 168,3, 156,3, 143,9, 137,6, 136,6, 135,4, 130,6, 129,8, 129,3, 128,6, 128,5, 128,4, 128,2, 128,0, 127,8, 125,4, 121,1, 109,3, 108,4, 80,6, 72,4, 70,2, 66,0, 62,5, 61,7, 43,2, 42,0, 38,1, 37,2, 27,4, 20,5, 6,9, 4,9; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3490 (w, OH), 3063 (w), 3023 (w), 2951 (m), 2871 (m), 1715 (s, C=O), 1602 (m), 1589 (m), 1513 (s), 1457 (s), 1366 (m), 1260 (s), 1065 (s), 1012 (s); HRMS (FAB)  $m/z$  calc. para (C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>SSi+Na)<sup>+</sup> 853,3318, encontrado 853,3314,

Lactona MGC15:

$R_f$  0,55 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,34 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, *o*-ArH), 7,02-7,18 (m, 11H, ArH), 6,72-6,84 (m, 4H, ArH), 6,54 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, *o*-ArH), 5,73 (s, 1H, CHOTES), 5,49 (d, 1H,  $J = 6,6$  Hz, (C=O)OCHC=O), 5,20 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,60 (d, 1H,  $J = 11,4$  Hz, OCHH'Ph'), 4,57 (d, 1H,  $J = 11,4$  Hz, OCHH'Ph'), 3,49 (d, 1H,  $J = 11,4$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,23 (dq, 1H,  $J = 9,0, 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,49 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHCHH'), 2,30-2,40 (m, 2H, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CHCHCH<sub>2</sub>), 2,16 (dd, 1H,  $J = 12,0, 0,6$  Hz, CH<sub>3</sub>CHCHCHH'), 1,96 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,33 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 0,73 (t, 9H,  $J = 7,8$  Hz, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,46-0,62 (m, 6H, Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  196,4, 176,0, 170,0, 157,9, 156,0, 144,0, 136,6, 136,5, 135,6, 129,8, 129,7, 129,4, 128,9, 128,6, 128,4, 128,3, 128,2, 128,1, 127,8, 125,1, 121,2, 108,8, 101,9, 75,9, 72,1, 70,1, 64,7, 64,6, 62,9, 41,4, 36,7, 35,6, 27,7, 21,7, 6,9, 4,9; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3062 (w), 3033 (w), 2950 (m), 2874 (m), 1731 (s, C=O), 1599 (m), 1590 (m), 1514 (s), 1453 (s), 1365 (m), 1259 (s), 1120 (s), 1059 (s), 1010 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para (C<sub>48</sub>H<sub>54</sub>O<sub>7</sub>N<sub>2</sub>SSi+H)<sup>+</sup> 831,3499, encontrado 831,3509,

Alcohol MGC16:

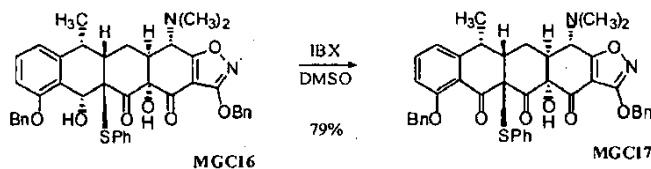


Se añadió trihidrofluoruro de trietilamina (200  $\mu\text{l}$ , 1,23 mmol, 8,5 equiv) a una disolución del producto de adición Diels-Alder MGC14 (120 mg, 0,144 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (6 ml) a 23 °C. La mezcla se agitó vigorosamente a 23 °C por 12 h, luego se repartió entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 30 ml) y acetato de etilo (30 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido pardo ligero. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:4 a 1:1 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el alcohol MGC16 en la forma de un aceite incoloro (78,3 mg, 76%).  $R_f$  0,20 (2:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,69 (dd, 2H,  $J = 7,2, 0,6$  Hz, *o*-ArH), 7,24 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 6,92-7,06 (m, 12H, ArH), 6,76 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 6,47 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, *o*-ArH), 5,44 (br s, 1H, CHOH), 5,18 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 5,16 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,57 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz, OCHH'Ph'), 4,52 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz, OCHH'Ph'), 3,44 (dq, 1H,  $J = 6,6, 5,4$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,98 (d, 1H,  $J = 3,0$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,90 (m, 1H, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,76 (br s, 1H, OH), 2,32 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHCH<sub>2</sub>), 1,94 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHCH<sub>2</sub>), 1,79 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,07 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CHCHCH<sub>2</sub>), 0,84 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>3</sub>CH);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  202,5, 185,6, 179,2, 168,9, 156,9, 139,4, 139,1, 137,1, 136,5, 135,3, 130,5, 129,6, 128,8, 128,7, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,8, 126,9, 124,7, 119,3, 110,0, 106,8, 82,3, 72,5, 69,9, 66,4, 64,2, 59,3, 43,0, 39,1, 37,8, 32,6, 25,3, 16,8; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3435 (w, OH), 3066 (w), 2964 (w), 2933 (w), 2871 (w), 1738 (s, C=O), 1698



(s, C=O), 1614 (m), 1583 (m), 1513 (s), 1471 (s), 1453 (s), 1369 (m), 1263 (m), 1035 (m), 1014 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(C_{42}H_{40}O_7N_2S+H)^+$  717,2634, encontrado 717,2631,

Tricetona MGC 17:



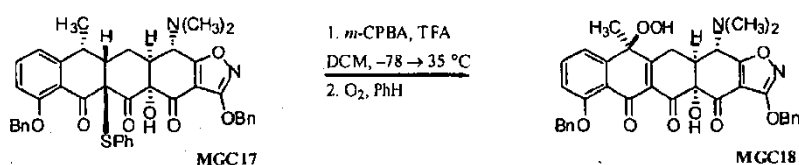
5

Se añadió ácido *o*-yodóxibenzoico (459 mg, 1,64 mmol, 15,0 equiv) en una porción a una disolución del alcohol MGC16 (78,3 mg, 0,109 mmol, 1,0 equiv) en dimetilsulfóxido (3,0 ml) a 23 °C. La mezcla heterogénea resultante se agitó durante 5 min, tras lo cual se tornó homogénea. El recipiente de reacción se protegió de la luz y se dispuso en un baño de aceite precalentado hasta 35 °C. La disolución de color pardo se agitó vigorosamente a 35 °C durante 18 h, luego se repartió entre disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico-salmuera-agua (2:1:1, 75 ml) y acetato de etilo-éter (1:2, 35 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 25 ml de acetato de etilo-éter (1:2). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:2 acetato de etilo-hexanos), proporcionando la cetona MGC17 en la forma de un aceite amarillo (61,7 mg, 79%).  $R_f$  0,45 (2:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1H$  NMR (600 MHz,  $C_6D_6$ )  $\delta$  7,57 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, *o*-ArH), 7,40 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, ArH), 7,18-7,23 (m, 3H, ArH), 6,94-7,06 (m, 6H, ArH), 6,76-6,84 (m, 3H, ArH), 6,59 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 6,53 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, *o*-ArH), 5,09 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz, OCHH'Ph), 4,96 (d, 1H,  $J = 12,6$  Hz, OCHH'Ph), 4,77 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph'), 4,72 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph'), 4,48 (br s, 1H, OH), 4,06 (dq, 1H,  $J = 7,2, 3,0$  Hz,  $CH_3CH$ ), 3,15 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz,  $CHN(CH_3)_2$ ), 2,20 (ddd, 1H,  $J = 12,6, 5,4, 3,0$  Hz,  $CH_3CHCHCH_2$ ), 2,13 (ddd, 1H,  $J = 12,0, 3,0, 0,6$  Hz,  $CHCHN(CH_3)_2$ ), 1,81-1,88 (m, 7H,  $N(CH_3)_2$ ,  $CH_3CHCHCHH'$ ), 1,78 (ddd, 1H,  $J = 13,8, 5,4, 0,6$  Hz,  $CH_3CHCHCHH'$ ), 1,01 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz,  $CH_3CH$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  200,3, 187,5, 183,1, 167,8, 160,6, 146,4, 138,2, 137,1, 135,3, 134,3, 131,7, 129,6, 128,9, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 126,7, 121,3, 118,0, 112,8, 108,3, 82,9, 77,5, 72,4, 70,3, 58,1, 47,0, 44,1, 32,4, 18,7, 18,0, 16,3; FTIR (puro),  $cm^{-1}$  3457 (w, OH), 3063 (w), 2939 (w), 2878 (w), 2795 (w), 1727 (s, C=O), 1704 (s, C=O), 1667 (m, C=O), 1593 (s), 1513 (s), 1471 (s), 1453 (s), 1371 (m), 1276 (m), 1044 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(C_{42}H_{38}O_7N_2S+H)^+$  715,2478, encontrado 715,2483,

20

25

Peróxido MGC18:



30

Una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (1,0 M, 0,189 ml, 0,189 mmol, 2,5 equiv) y una disolución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico en diclorometano (0,5 M, 0,228 ml, 0,114 mmol, 1,5 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del sulfuro MGC17 (54,2 mg, 0,0758 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (4,0 ml) a -78 °C. La mezcla turbia resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, luego el baño a -78 °C se reemplazó con un baño a 0 °C. La mezcla se tornó homogénea tras calentar. La disolución se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se repartió entre una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo brillante. El aceite se recogió en tolueno (1 ml) y se secó por destilación azeotrópica a 40 °C en alto vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en cloroformo (2 ml) y el recipiente de reacción se expuso a oxígeno atmosférico. La mezcla se dejó reposar hasta completar la oxidación, según lo evidenciado por espectroscopia de  $^1H$  NMR. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el peróxido MGC18 en la forma de un aceite pardo. El producto se redujo inmediatamente a tetraciclina.

35

40

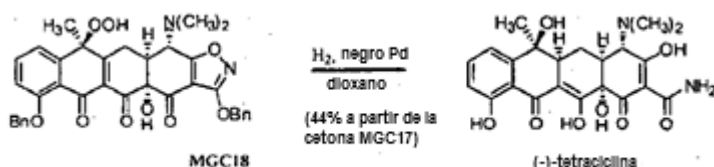
El peróxido MGC18 también se puede preparar siguiendo el procedimiento descrito por Wasserman (J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 4237-4238.):

Una disolución de ácido trifluoroacético en diclorometano (1,0 M, 24,5  $\mu$ l, 0,0245 mmol, 2,5 equiv) y una disolución de ácido *m*-cloroperoxibenzoico en diclorometano (0,5 M, 29,4  $\mu$ l, 0,0147 mmol, 1,5 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del sulfuro MGC17 (7,00 mg, 0,00979 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (0,5 ml) a -78 °C. La mezcla turbia resultante se agitó a -78 °C durante 10 min, luego el baño a -78 °C se reemplazó con un baño a

45

0 °C. La mezcla se tornó homogénea tras calentar. La disolución se agitó a 0 °C durante 30 min, luego se repartió entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 8 ml) y diclorometano (8 ml). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo brillante. El aceite se recogió en tolueno (1 ml) y se secó por destilación azeotrópica a 40 °C en alto vacío. El aceite amarillo resultante se disolvió en cloroformo (2 ml) y se añadió *meso*-tetrafenilporfina (0,6 mg, 0,979 μmol, 0,10 equiv) en una porción. Se burbujeó gas oxígeno por la mezcla resultante bajo irradiación de UV (lámpara HG de 200 W) por 10 min. La mezcla se concentró hasta 0,5 ml y se diluyó con metanol (5 ml) resultando en la precipitación de *meso*-tetrafenilporfina. La mezcla resultante se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el peróxido MGC18 en la forma de un sólido amarillo ligero. R<sub>f</sub> 0,10 (2:3 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, tautómero ceto indicado) δ 8,95 (br s, 1H, OOH), 7,48 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, *o*-ArH), 7,28 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, ArH), 6,96-7,16 (m, 8H, ArH), 6,53 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 5,14 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 5,03 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 4,83 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,74 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,60 (br s, 1H, OH), 3,54 (d, 1H, *J* = 11,0 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,12 (dd, 1H, *J* = 18,0, 0,5 Hz, CHCHH'CH), 2,82 (dd, 1H, *J* = 18,0, 4,5 Hz, CHCHH'CH), 2,44 (ddd, 1H, *J* = 11,0, 4,5, 0,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,86 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, tautómeros enol y ceto indicados) δ 194,4, 188,6, 187,8, 187,2, 182,3, 178,4, 171,9, 167,7, 165,6, 159,5, 158,4, 147,9, 145,9, 137,0, 136,8, 136,6, 135,4, 135,3, 134,5, 134,3, 133,5, 133,4, 133,1, 132,9, 131,0, 130,8, 130,2, 129,9, 129,7, 129,2, 128,9, 126,8, 126,7, 124,5, 124,3, 122,2, 118,6, 116,9, 116,5, 113,4, 113,3, 113,2, 108,2, 107,9, 103,3, 83,7, 81,7, 80,1, 79,1, 72,4, 70,7, 70,4, 63,9, 59,1, 46,1, 44,9, 41,4, 40,8, 31,5, 30,0, 26,8, 22,9, 21,4; FTIR (película pura), cm<sup>-1</sup> 3035 (w), 2946 (w), 1907 (w), 1731 (s, C=O), 1410 (s), 1379 (m), 1235 (m), 1170 (m), 1136 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>36</sub>H<sub>32</sub>O<sub>9</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 637,2186, encontrado 637,2190,

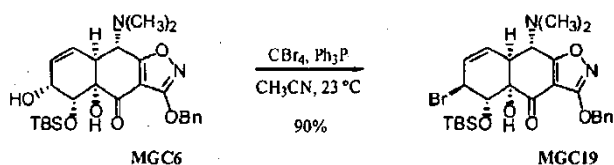
(-)-Tetraciclina (MGC29):



Pd negro (14,1 mg, 0,133 mmol, 1,75 equiv) se añadió en una porción a una disolución del peróxido MGC18 (48,2 mg, 0,0758 mmol, 1,0 equiv) en dioxano (3 ml) a 23 °C. Se introdujo una atmósfera de hidrógeno vaciando brevemente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). El catalizador de Pd estuvo inicialmente presente como una dispersión fina, pero agregado en masas dentro de 5 min. La mezcla heterogénea amarilla se agitó a 23 °C durante 2 h, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Phenomenex Polymerex DVB (10 μM, 250 x 10 mm, caudal 4,0 ml/min, disolvente A: metanol-0,005 N HCl ac. (1:4), disolvente B: acetonitrilo) usando un volumen de inyección de disolvente A (500 μl) que contenía ácido oxálico (10 mg) y una elución isocrática de 5% B durante 2 min, luego una elución en gradiente de 5-50% B durante 20 min. El pico, que se eluyó a 11-16 min, se recogió y concentró, proporcionando hidrocloreto de (-)-tetraciclina en la forma de un polvo amarillo (16,0 mg, 44% a partir de tricetona MGC17), que fue idéntico al hidrocloreto de (-)-tetraciclina natural en todos los sentidos. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreto) δ 7,50 (dd, 1H, *J* = 8,4, 7,8 Hz, ArH), 7,13 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 6,91 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, ArH), 4,03 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,96-3,04 (m, 7H, HOC(CH<sub>3</sub>)CH, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,91 (br dd, 1H, *J* = 12,6, 2,4 Hz, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCHCH), 2,18 (ddd, 1H, *J* = 12,6, 6,0, 2,4 Hz, CHCHH'CH), 1,90 (ddd, 1H, *J* = 12,6, 12,6, 12,0 Hz, CHCHH'CH), 1,60 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 195,4, 174,5, 163,8, 148,3, 137,8, 118,7, 116,4, 116,0, 107,5, 96,5, 74,7, 71,2, 70,1, 43,5, 43,0, 35,9, 27,8, 22,9; UV máx (0,1 N HCl), nm 217, 269, 356; [α]<sub>D</sub> = -251° (c = 0,12 en 0,1 M HCl); bibl. (The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 12a ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; registro 9337,) UV máx (0,1 N HCl), nm 220, 268, 355; [α]<sub>D</sub> = -257,9° (c = 0,5 en 0,1 M HCl); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 445,1611, encontrado 445,1608,

Ejemplo 2-Síntesis de (-)-doxiciclina

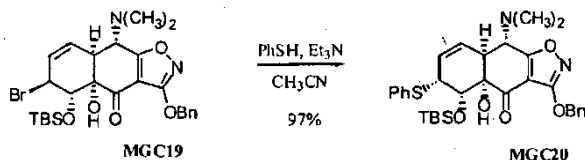
Bromuro alílico MGC19:



Trifenilfosfina (297 mg, 1,13 mmol, 3,5 equiv) y tetrabromuro de carbono (376 mg, 1,13 mmol, 3,5 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del alcohol alílico MGC6 (162 mg, 0,324 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (2,5 ml) a 0 °C. La suspensión de color pardo resultante se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla se dejó calentar a 23 °C y se siguió agitando a esa temperatura durante 10 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (40 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con otra porción de 50 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido oleoso de color pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 a 2:8 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el bromuro alílico MGC19 (164 mg, 90%) en la forma de un sólido blanco.

$R_f$  0,30 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,30 (d, 2H,  $J = 7,0$ , *o*-ArH), 7,06 (dd, 2H,  $J = 7,0$ , 6,0 Hz, *m*-ArH), 7,01 (d, 1H,  $J = 6,0$ , *p*-ArH), 5,75 (dd, 1H,  $J = 10,5,2,5$  Hz, =CHCHBr), 5,71 (m, 1H, CH=CHCHBr), 5,17 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz, OCHH'Ph), 5,07 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz, OCHH'Ph), 4,69 (m, 1H, =CHCHBr), 4,43 (br s, 1H, OH), 4,24 (d, 1H,  $J = 7,0$  Hz, CHOTBS), 3,57 (d, 1H,  $J = 10,0$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,69 (ddd, 1H,  $J = 10,0$ , 4,5, 0,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,92 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,99 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,22 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0,02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  189,3, 181,3, 167,8, 135,2, 129,5, 128,6, 128,6, 128,5, 128,2, 127,6, 107,3, 80,8, 76,9, 72,4, 64,8, 54,6, 46,3, 41,5, 26,2, 18,4, -2,9, -4,2; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3499 (m, OH), 2930 (m), 2856 (m), 2799 (w), 1704 (s, C=O), 1605 (s), 1514 (s), 1471 (s), 1362 (s), 1255 (s), 1144 (s), 1053 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para ( $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{Si}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 563,1577, encontrado 563,1575,

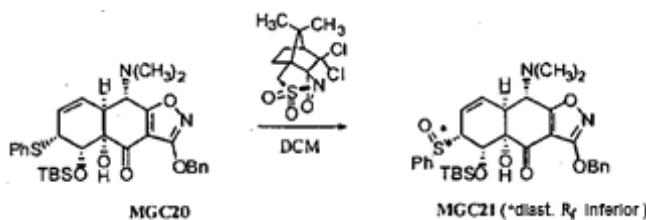
Sulfuro alílico MGC20:



Trietilamina (0,229 ml, 1,64 mmol, 1,3 equiv) y bencenotiol (0,150 ml, 1,45 mmol, 1,15 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del bromuro alílico MGC19 (712 mg, 1,26 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (17 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 min, luego se eliminó el baño de enfriamiento. La mezcla de reacción se dejó calentar a 23 °C y se siguió agitando a esa temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo (100 ml) y una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 100 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con otra porción de 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite claro. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0,01:2:8 a 0,013:7 trietilamina-acetato de etilo-hexanos), proporcionando el sulfuro alílico MGC20 en la forma de un sólido espumoso blanco (728 mg, 97%).

$R_f$  0,65 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,35 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, *o*-ArH), 7,19 (m, 2H, *o*-ArH), 6,95 (m, 3H, *p,m*-ArH), 6,89 (m, 2H, *p,m*-ArH), 6,83 (d, 1H,  $J = 7,2$  Hz, *p*-ArH), 5,51 (m, 1H, CH=CHCHSPh), 5,12 (m, 2H, CHOTBS, OCHH'Ph), 5,05 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, OCHH'Ph), 4,73 (dt, 1H,  $J = 10,0$ , 2,0 Hz, CH=CHCHSPh), 4,38 (m, 1H, CH=CHCHSPh), 3,47 (m, 1H, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,92 (d, 1H,  $J = 2,0$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,75 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,14 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,35 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,31 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  189,9, 177,0, 168,9, 136,7, 135,2, 131,3, 130,3, 129,2, 128,5, 128,4, 128,3, 126,2, 124,0, 106,2, 79,2, 72,4, 71,7, 63,2, 49,8, 43,4, 39,0, 26,6, 19,1, -2,9; -4,5; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, C=O), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para ( $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5\text{SSi}+\text{H}$ )<sup>+</sup> 593,2505, encontrado 593,2509,

Sulfóxido  $R_f$  inferior MGC21:

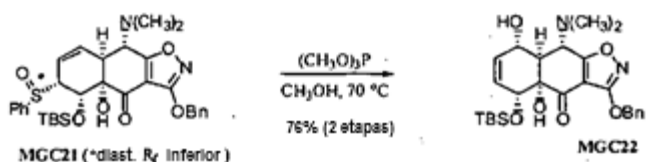


(-)-[(8,8)-(Dichloroalcanforil)sunfonil]oxaziridina (118 mg, 0,395 mmol, 1,5 equiv) se añadió a una disolución de sulfuro alílico MGC20 (156 mg, 0,263 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (2 ml) a 23 °C. La mezcla se agitó a 23 °C durante 20 h, luego se concentró para dar un sólido pardo ligero. El producto se purificó por cromatografía en columna

ultrarrápida (0,001:2:8 a 0,001:3:7 trietilamina-acetato de etilo-hexanos), proporcionando el sulfóxido alílico inferior R<sub>f</sub> MGC21 en la forma de un sólido blanco (165 mg, 99%).

5 R<sub>f</sub> 0,18 (3:7 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,43 (dd, 2H, *J* = 8,0, 1,5 Hz, *o*-ArH), 7,16 (m, 2H, *o*-ArH), 6,92 (m, 6H, *p,m*-ArH), 5,43 (m, 1H, CH=CHCHS(O)Ph), 5,33 (d, 1H, *J* = 5,0 Hz, CHOTBS), 5,09 (d, 1H, *J* = 11,5 Hz, OCHH'Ph), 5,02 (m, 2H, CH=CHCHS(O)Ph, OCHH'Ph), 3,73 (m, 1H, CH=CHCHS(O)Ph), 3,41 (m, 1H, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,85 (d, 1H, *J* = 2,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,70 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,12 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,39 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,36 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 189,5, 176,9, 168,8, 145,5, 135,2, 130,2, 129,9, 129,0, 128,5, 128,4, 128,3, 127,8, 124,3, 122,9, 106,1, 79,3, 72,4, 70,6, 67,8, 63,1, 43,4, 38,5, 26,6, 19,2, -2,6, -4,7; FTIR (puro), cm<sup>-1</sup> 3310 (m, OH), 2927 (m), 2854 (m), 2792 (w), 1697 (s, C=O), 1621 (s), 1505 (s), 1470 (s), 1365 (s), 1254 (s), 1145 (s), 1089 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>32</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi+H)<sup>+</sup> 609,2455, encontrado 609,2452,

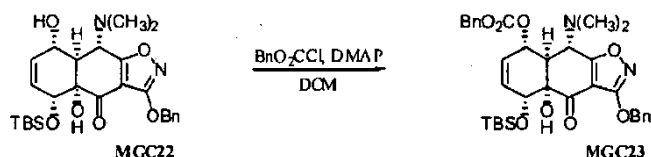
Alcohol alílico reordenado MGC22:



15 Se añadió trimetilfosfito (0,620 ml, 5,26 mmol, 20,0 equiv) a una disolución del sulfóxido alílico inferior R<sub>f</sub> MGC21 (160 mg, 0,263 mmol, 1,0 equiv) en metanol (5 ml) a 23 °C. La disolución se dispuso en un baño de hielo precalentado a 65 °C y se agitó a esa temperatura durante 36 h. La disolución se concentró, proporcionando un aceite amarillo ligero. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (0,001:1:9 a 0,001:2:8 trietilamina-acetato de etilo-hexanos), para dar el alcohol alílico MGC22 en la forma de un sólido blanco (100 mg, 76%).

20 R<sub>f</sub> 0,40 (3:7 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,30 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, *o*-ArH), 7,06 (dd, 2H, *J* = 7,5, 7,0 Hz, *m*-ArH), 7,00 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, *p*-ArH), 5,85 (m, 1H, =CHCHOH), 5,42 (br d, 1H, *J* = 10,5 Hz, =CHCHOTBS), 5,16 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 5,06 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,44 (m, 1H, =CHCHOH), 4,31 (br s, 1H, OH), 4,07 (br s, 1H, =CHCHOTBS), 3,34 (br s, 1H, OH), 3,33 (d, 1H, *J* = 11,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,75 (br d, 1H, *J* = 11,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,89 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -0,11 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0,13 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 189,7, 182,2, 167,7, 135,2, 129,2, 128,8, 128,3, 128,2, 106,6, 78,6, 71,9, 68,1, 64,1, 59,6, 48,8, 41,2, 25,5, 17,8, -5,2, -5,6; FTIR (puro), cm<sup>-1</sup> 3515 (m, OH), 2917 (m), 2852 (m), 1708 (s, C=O), 1601 (s), 1511 (s), 1471 (m), 1369 (m), 1254 (m), 1100 (m), 1022 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>Si+H)<sup>+</sup> 501,2421, encontrado 501,2424,

Carbonato de bencilo MGC23:



30 Se añadieron cloroformiato de bencilo (120 µl, 0,841 mmol, 2,95 equiv) y 4-(dimetilamino)piridina (104 mg, 0,852 mmol, 3,0 equiv) en secuencia a una disolución del alcohol alílico MGC22 (142 mg, 0,284 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (3 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 2 h, luego se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con otra porción de 30 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite claro (180 mg, 99%). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Se preparó una muestra analítica de la mezcla de reacción en bruto por cromatografía en columna ultrarrápida (0,001:2:8 a 0,001:3:7 trietilamina-acetato de etilo-hexanos), proporcionando el carbonato de bencilo MGC23 en la forma de un sólido blanco.

40 R<sub>f</sub> 0,60 (3:7 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 7,26 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz, *o*-ArH), 7,02 (m, 8H, ArH), 5,75 (br dd, 1H, *J* = 10,5, 3,0 Hz, =CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,70 (br dd, 1H, *J* = 10,5, 2,5 Hz, =CHCHOTBS), 5,37 (m, 1H, =CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,10 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 5,06 (d, 1H, *J* = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,91 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph'), 4,88 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph'), 4,41 (m, 1H, =CHCHOTBS), 3,38 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,11 (m, 1H, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,92 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,92 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), -0,02 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) δ 188,9, 179,9, 168,3, 155,2, 135,6, 135,4, 133,2, 128,6, 128,5, 128,4, 128,3, 127,7, 124,9, 107,0, 77,3, 72,2, 71,6, 69,6, 66,6, 60,3, 44,4, 42,2, 25,9, 18,2, -4,8, -4,8; FTIR (puro), cm<sup>-1</sup> 3532 (w, OH), 2948 (m), 2842 (m), 1738 (s, C=O), 1708 (s, C=O), 1608 (s), 1512 (s), 1471 (m), 1383 (m), 1258 (s), 1101 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>34</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>Si+H)<sup>+</sup> 635,2789, encontrado 635,2786,

## Diol MGC24:



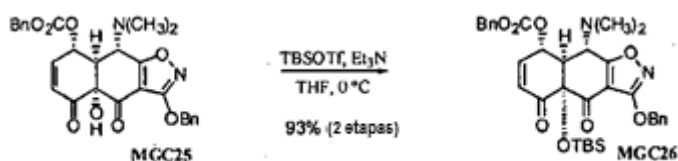
Ácido acético (40,0  $\mu\text{l}$ , 0,709 mmol, 2,5 equiv) y una disolución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1,0 M, 0,709 ml, 0,709 mmol, 2,5 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del carbonato de bencilo MGC23 (180 mg, 0,284 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (3 ml) a 23 °C. La disolución amarilla resultante se agitó a 23 °C durante 4 h, luego se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con dos porciones adicionales de 20 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (2:8 a 1:1 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el diol MGC24 en la forma de un sólido blanco (135 mg, 92% en 2 etapas).  $R_f$  0,15 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,24 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz, o-ArH), 7,02 (m, 8H, ArH), 5,68 (br dd, 1H,  $J = 10,5, 2,5$  Hz, =CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,63 (br dd, 1H,  $J = 10,5, 3,0$  Hz, =CHCHOH), 5,26 (m, 1H, =CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,09 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 5,05 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,89 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,86 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,16 (m, 1H, =CHCHOH), 3,24 (d, 1H,  $J = 6,5$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,94 (m, 1H, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,25 (br s, 1H, OH), 1,82 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168,1, 154,8, 135,1, 134,9, 132,2, 128,9, 128,9, 128,8, 128,7, 128,6, 126,4, 106,7, 76,6, 72,9, 71,3, 70,3, 64,9, 60,3, 44,4, 43,3; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3468 (m, OH), 3034 (w), 2949 (m), 2798 (m), 1738 (s, C=O), 1705 (s, C=O), 1606 (s), 1513 (s), 1475 (m), 1379 (m), 1261 (s), 1022 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_8+\text{H})^+$  521,1929, encontrado 521,1926,

## Ciclohexenona MGC25:



Se añadió ácido o-yodooxibenzoico sólido (79,0 mg, 0,281 mmol, 6,5 equiv) en una porción a una disolución del diol MGC24 (22,5 mg, 0,0433 mmol, 1,0 equiv) en dimetilsulfóxido (0,7 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción fue inicialmente heterogénea, pero se tornó homogénea en 5 min. La mezcla de reacción de color pardo se protegió de la luz y se agitó vigorosamente a 23 °C durante 12 h. La mezcla de reacción anaranjada resultante se repartió entre éter (20 ml) y agua (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 10 ml de éter. Las fases orgánicas se combinaron y lavaron con disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (8 ml, que contenía 30 mg de bisulfito de sodio) y salmuera (10 ml). La disolución lavada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró. El filtrado se concentró, proporcionando la ciclohexenona MGC25 en la forma de un sólido oleoso blanco (22,2 mg, 99%).  $R_f$  0,33 (2:3 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,22 (d, 2H,  $J = 6,8$  Hz, o-ArH), 6,99 (m, 8H, ArH), 6,12 (ddd, 1H,  $J = 10,4, 4,0, 1,2$  Hz, CH=CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,74 (dd, 1H,  $J = 10,4, 1,2$  Hz, CH=CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,41 (ddd, 1H,  $J = 4,0, 1,2, 1,2$  Hz, CH=CHCHOCO<sub>2</sub>Bn), 5,18 (br s, 1H, OH), 5,08 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 5,01 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,89 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, OCHH'Ph), 4,83 (d, 1H,  $J = 12,4$  Hz, OCHH'Ph), 3,28 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,85 (ddd, 1H,  $J = 8,4, 4,0, 1,2$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,92 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  192,3, 186,2, 180,5, 167,8, 154,8, 141,8, 135,3, 135,2, 129,9, 128,6, 128,6, 128,5, 128,4, 127,8, 107,7, 78,9, 72,5, 69,9, 59,9, 48,4, 41,9; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  3442 (m, OH), 3030 (w), 2948 (m), 2793 (m), 1742 (s, C=O), 1711 (s, C=O), 1608 (s), 1510 (s), 1448 (m), 1376 (m), 1258 (s), 1056 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8+\text{H})^+$  519,1767, encontrado 519,1773,

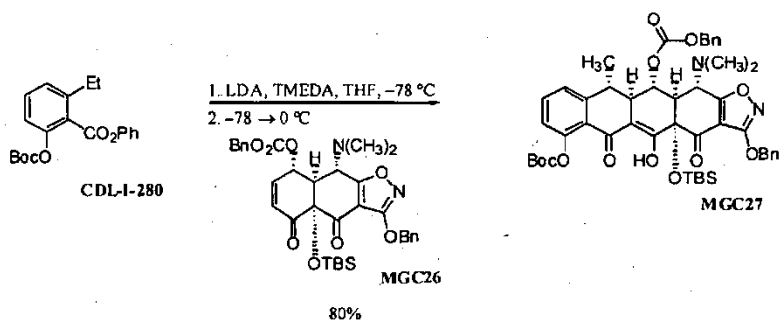
## Silil-ciclohexenona MGC26:



Trietilamina (172  $\mu$ l, 1,24 mmol, 3,5 equiv) y trifluorometanosulfonato de *tert*-butildimetilsililo (243  $\mu$ l, 1,06 mmol, 3,0 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución de la ciclohexenona MGC25 (183 mg, 0,353 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (8 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 40 min, luego se repartió entre acetato de etilo (50 ml) y una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 50 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con una porción de 25 ml de acetato de etilo. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido oleoso amarillo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 a 2:8 acetato de etilo-hexanos), para dar la silil-ciclohexenona MGC26 en la forma de un aceite claro (207 mg, 93%).

$R_f$  0,50 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  7,21 (dd, 2H,  $J$  = 7,5, 1,0 Hz, *o*-ArH), 7,15 (d, 2H,  $J$  = 8,0 Hz, *o*-ArH), 7,05 (t, 2H,  $J$  = 8,0 Hz, *m*-ArH), 6,98 (m, 4H, *m,p*-ArH), 6,30 (ddd, 1H,  $J$  = 10,5, 5,0, 2,0 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Bn), 5,68 (dd, 1H,  $J$  = 10,5, 1,0 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Bn), 5,65 (br d, 1H,  $J$  = 5,0 Hz, CH=CHCO<sub>2</sub>Bn), 5,10 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 5,01 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,95 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,82 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 3,11 (d, 1H,  $J$  = 11,0 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,94 (br d, 1H,  $J$  = 11,0 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,96 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,08 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,59 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>), 0,29 (s, 3H, SiCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  193,3, 186,7, 180,3, 167,8, 154,9, 140,9, 135,6, 135,3, 129,9, 128,6, 128,5, 128,5, 128,4, 128,0, 127,8, 108,6, 82,4, 72,4, 69,6, 69,3, 59,7, 50,2, 41,4, 26,5, 19,6, -1,9, -3,4; FTIR (puro),  $\text{cm}^{-1}$  2930 (m), 2855 (m), 1745 (s, C=O), 1722 (s, C=O), 1691 (m), 1613 (m), 1513 (s), 1473 (m), 1455 (m), 1378 (m), 1264 (s), 1231 (s), 1046 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_8+\text{H})^+$  633,2632, encontrado 633,2620,

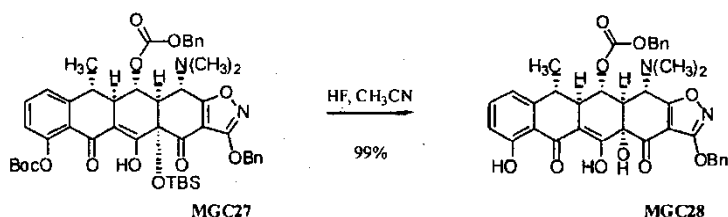
20 Producto de adición Michael-Dieckmann MGC27:



Se añadió una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,55 M, 155  $\mu$ l, 0,241 mmol, 5,1 equiv) a una disolución de *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (39,0  $\mu$ l, 0,261 mmol, 5,5 equiv) y diisopropil amina (34,0  $\mu$ l, 0,249 mmol, 5,25 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a -78 °C durante 30 min, tras lo cual se añadió gota a gota una disolución del éster CDL-I-280 (73,0 mg, 0,213 mmol, 4,5 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml) con cánula. La mezcla de color rojo profundo resultante se agitó vigorosamente a -78 °C durante 75 min, luego se añadió gota a gota con cánula una disolución de la silil-ciclohexenona MGC26 (30,0 mg, 0,0474 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de color rojo ligero resultante se dejó calentar lentamente hasta 0 °C en 2 h, luego se repartió entre una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS (10  $\mu$ M, 250 x 10 mm, caudal 3,5 ml/min, disolvente A: metanol, disolvente B: agua) usando un volumen de inyección de 400  $\mu$ l (metanol) y una elución isocrática de 10% B durante 75 min. El pico, que se eluyó a 36-42 min, se recogió y concentró, proporcionando el producto de adición de Michael-Dieckmann MGC27 (33,0 mg, 80%) en la forma de un sólido amarillo ligero.

$R_f$  0,35 (1:4 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  16,55 (br s, 1H, enol), 7,26 (d, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, *o*-ArH), 7,14 (d, 2H,  $J$  = 7,5 Hz, ArH), 6,85-7,05 (m, 6H, ArH), 6,66-6,74 (m, 2H, ArH), 6,51 (dd, 1H,  $J$  = 9,0, 1,5 Hz, ArH), 5,73 (br d, 1H,  $J$  = 4,0 Hz, BnOCO<sub>2</sub>CH), 5,17 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 5,03 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,99 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 4,93 (d, 1H,  $J$  = 12,5 Hz, OCHH'Ph), 3,58 (d, 1H,  $J$  = 11,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,35 (dd, 1H,  $J$  = 12,5, 4,0 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH), 2,99 (d, 1H,  $J$  = 11,5 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,56 (dq, 1H,  $J$  = 12,5, 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,18 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,33 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,16 (d, 3H,  $J$  = 7,0 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 1,11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0,61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,7, 186,3, 180,9, 178,4, 167,9, 154,7, 152,1, 150,8, 145,9, 136,1, 135,5, 133,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,3, 123,8, 122,7, 122,6, 108,9, 105,5, 83,0, 82,9, 74,8, 72,4, 69,2, 60,8, 52,7, 43,2, 38,4, 27,5, 26,6, 19,5, 16,3, -1,8, -2,7; FTIR (puro film),  $\text{cm}^{-1}$  2974 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1760 (s, C=O), 1748 (s, C=O), 1723 (s, C=O), 1606 (m), 1513 (m), 1471 (m), 1370 (m), 1260 (s), 1232 (s), 1148 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{O}_{12}\text{N}_2\text{Si})^+$  881,3681, encontrado 881,3684,

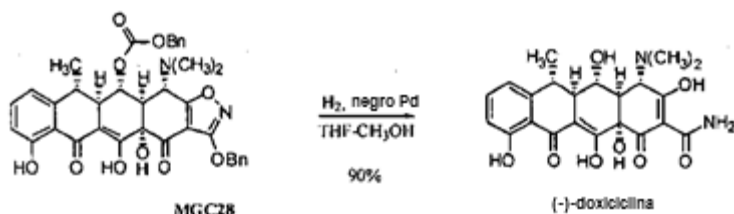
Desprotección inicial del producto de adición de Michael-Dieckmann MGC28:



Se añadió ácido fluorhídrico (1,2 ml, 48% acuoso) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del producto de adición de Michael-Dieckmann MGC27 (33,0 mg, 0,0375 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (7,0 ml) a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante 60 h, luego se vertió en agua (50 ml) que contenía K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (7,0 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 × 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el fenol pentacíclico MGC28 en la forma de un aceite amarillo (25,0 mg, 99%). El producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

R<sub>f</sub> 0,05 (1:4 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, bruto) δ 14,86 (br s, 1H, enol), 11,95 (s, 1H, fenol), 7,23 (d, 2H, J = 7,8 Hz, o-ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,2 Hz, o-ArH), 6,94-7,02 (m, 6H, ArH), 6,86 (t, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,76 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,28 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 5,46 (dd, 1H, J = 3,6, 3,0 Hz, BnOCO<sub>2</sub>CH), 5,12 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 5,04 (d, 1H, J = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 4,92 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3,41 (d, 1H, J = 9,6 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,82 (dd, 1H, J = 9,6, 3,0 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,65 (dd, 1H, J = 13,2, 3,6 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH), 2,78 (dq, 1H, J = 13,2, 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,05 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,04 (d, 3H, J = 7,2 Hz, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, bruto) δ 193,4, 186,2, 181,3, 172,3, 167,9, 163,3, 154,6, 145,8, 136,6, 135,8, 128,6, 128,4, 127,2, 116,8, 116,0, 115,6, 107,6, 104,7, 76,8, 73,9, 72,5, 69,5, 60,3, 48,7, 43,0, 41,8, 37,5, 15,3; FTIR (puro film), cm<sup>-1</sup> 3424 (m, OH), 3059, 3030, 2925, 2857, 1744 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1614 (s), 1582 (s), 1455 (s), 1252 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>O<sub>10</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 667,2292, encontrado 667,2300,

(-)-Doxiciclina (MGC30):

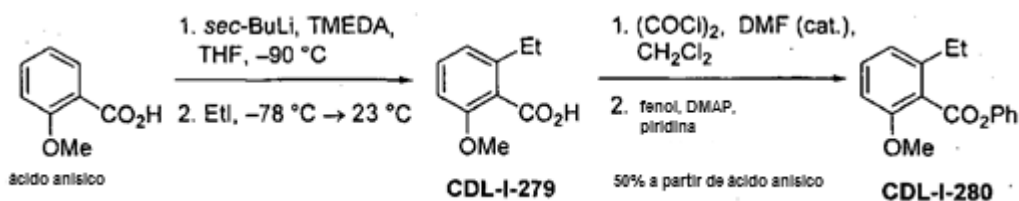


Se añadió negro Pd (7,00 mg, 0,0657 mmol, 1,75 equiv) en una porción a una disolución del fenol pentacíclico MGC28 (25,0 mg, 0,0375 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano-metanol (1:1, 2,0 ml) a 23 °C. Se introdujo una atmósfera de hidrógeno vaciando brevemente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). El catalizador de Pd estuvo inicialmente presente como una dispersión fina, pero se agregó en masas dentro de 5 min. La mezcla heterogénea amarilla se agitó a 23 °C durante 2 h, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo (>95% doxiciclina basada en el análisis de <sup>1</sup>H NMR). El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerx DVB (10 μM, 250 x 10 mm, caudal 4,0 ml/min, disolvente A: metanol-HCl 0,005 N ac. (1:4), disolvente B: acetonitrilo) usando un volumen de inyección de disolvente A (400 μl) que contenía ácido oxálico (10 mg) y una elución isocrática de 5% B durante 2 min, luego una elución en gradiente de 5-50% B durante 20 min. El pico, que se eluyó a 12-17 min, se recogió y concentró, proporcionando hidrocloreto de (-)-doxiciclina en la forma de un polvo amarillo (16,2 mg, 90%), que fue idéntico con hidrocloreto de (-)-doxiciclina natural en todos los sentidos.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreto) δ 7,47 (t, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,93 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 6,83 (d, 1H, J = 8,4 Hz, ArH), 4,40 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH), 3,53 (dd, 1H, J = 12,0, 8,4 Hz, CHOH), 2,95 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>'), 2,88 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>), 2,80 (d, 1H, J = 12,0 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,74 (dq, 1H, J = 12,6, 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,58 (dd, 1H, J = 12,6, 8,4 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH), 1,55 (d, 3H, J = 6,6 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 195,3, 188,2, 173,8, 172,1, 163,2, 149,0, 137,7, 117,1, 116,9, 116,6, 108,4, 96,0, 74,5, 69,8, 66,9, 47,5, 43,4, 43,0, 41,9, 40,0, 16,3; UV máx (HCl metanólico 0,01 N), nm 218, 267, 350; [α]<sub>D</sub> = -109° (c = 0,16 en HCl metanólico 0,01 M); bibl. (The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 12a ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; registro 3496,) UV máx (HCl metanólico 0,01 N), nm 267, 351; [α]<sub>D</sub> = -110° (c = 1 en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>N<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 445,1611, encontrado 445,1603,

Ejemplo 3-Síntesis de 6-desoxitetraciclina

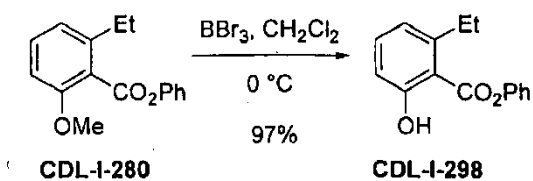
Éster CDL-I-280:



Una disolución de *sec*-butil-litio en ciclohexano (1,40 M, 24,0 ml, 33,6 mmol, 2,6 equiv) se añadió a una disolución de *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (4,9 ml, 33 mmol, 2,5 equiv) en tetrahidrofurano (25 ml) a -78 °C. La disolución amarilla resultante se enfrió a -90 °C (temperatura interna) en un baño de nitrógeno líquido-etanol. Se añadió gota a gota una disolución de ácido *o*-anísico (2,00 g, 13,1 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml) con cánula en un periodo de 30 min a la disolución amarilla. La suspensión anaranjada resultante se agitó durante otros 30 min a -90 °C, luego se dejó calentar a -78 °C en 15 min, tras lo cual se añadió yodoetano (4,2 ml, 52 mmol, 4,0 equiv). La mezcla se dejó calentar hasta 23 °C en 15 min, luego se repartió entre agua (50 ml) y éter (50 ml). La capa acuosa se separó y diluyó con ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 × 80 ml). Las capas orgánicas se combinaron y luego se separaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo (1,8 g). Análisis <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) del producto bruto demostró una relación 8:2 del ácido carboxílico CDL-I-279 (δ 3,89, OCH<sub>3</sub>) y el ácido anísico sin reaccionar (δ 4,07, OCH<sub>3</sub>). Se añadieron cloruro de oxalilo (1,0 ml, 11 mmol, 0,8 equiv) y *N,N*-dimetilformamida (100 μL) en secuencia a una disolución del residuo en diclorometano (20 ml) a 23 °C. Se observó evolución gaseosa vigorosa tras la adición de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a 23 °C, tras lo cual se añadieron fenol (1,4 g, 15 mmol, 1,1 equiv), piridina (2,4 ml, 30 mmol, 2,3 equiv) y 4-(dimetilamino)piridina (10 mg, 0,081 mmol, 0,006 equiv) en secuencia a 23 °C. La mezcla de reacción de color pardo resultante se agitó luego durante 2 h a 23 °C. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 M, 50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, luego se lavaron con disolución acuosa de hidróxido sódico (0,1 M, 50 ml), seguido de salmuera (50 ml), y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite claro. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (5:95 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el éster CDL-I-280 en la forma de un aceite incoloro (1,7 g, 50%).

R<sub>f</sub> 0,28 (5:95 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 7,37 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 7,31-7,26 (m, 3H, ArH), 6,93 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 6,85 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 3,91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2,79 (q, 2H, *J* = 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (t, 3H, *J* = 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166,9, 156,5, 150,8, 142,8, 130,9, 129,5, 125,9, 122,5, 121,6, 120,9, 108,5, 55,9, 26,6, 15,6; FTIR (puro film); cm<sup>-1</sup> 2970 (m), 1740 (s, C=O), 1583 (s), 1488 (s), 1471 (s), 1438 (m), 1298 (w), 1270 (s), 1236 (s), 1186 (s), 1158 (m), 1091 (m), 1046 (s), 1001 (w); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> 257,1178, encontrado 257,1183.

Fenol CDL-I-298:

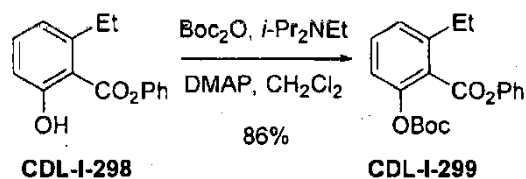


Una disolución de tribromuro de boro en diclorometano (1,0 M, 5,2 ml, 5,2 mmol, 2,0 equiv) se añadió a una disolución del éster CDL-I-280 (662 mg, 2,58 mmol, 1,0 equiv) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La disolución amarilla resultante se agitó durante 70 min a 0 °C, tras lo cual se añadió una disolución saturada acuosa de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla bifásica resultante se agitó durante 20 min a 0 °C, se añadió diclorometano (50 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el fenol CDL-I-298 en la forma de un aceite incoloro (605 mg, 97%).

R<sub>f</sub> 0,47 (5:95 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,94 (s, 1H, OH), 7,49 (t, 2H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 7,41 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH), 7,24 (d, 2H, *J* = 7,8 Hz, ArH), 6,93 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 6,85 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 3,13 (q, 2H, *J* = 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,34 (t, 3H, *J* = 7,8 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 170,3, 163,2, 149,8, 147,8, 135,1, 129,7, 126,4, 122,0, 121,6, 115,9, 111,1, 129,8, 16,4; FTIR (película pura), cm<sup>-1</sup> 2973 (w), 1670 (s, C=O), 1609 (m), 1588 (m), 1490 (w), 1444 (m), 1311 (m), 1295 (m), 1234 (m), 1187 (s), 1162 (s), 1105 (m); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> 243,1021, encontrado 243,1014.

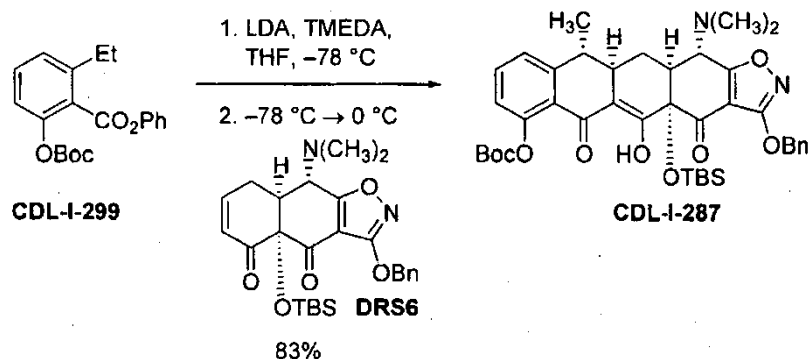
Éster CDL-I-299:





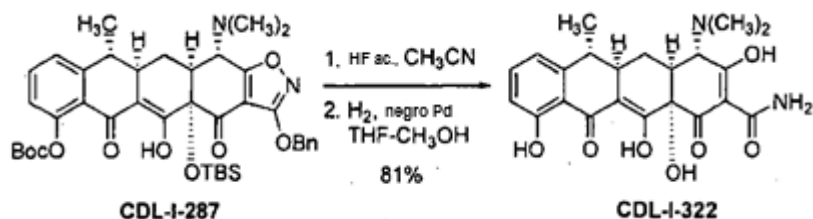
5 *N,N*-diisopropiletilamina (520  $\mu$ l, 2,99 mmol, 1,2 equiv), dicarbonato de di-*t*-butilo (645 mg, 2,96 mmol, 1,2 equiv) y 4-(dimetilamino)piridina (31 mg, 0,25 mmol, 1,5 equiv) se añadieron en secuencia a una disolución del fenol CDL-I-298 (605 mg, 2,50 mmol, 0,1 equiv) en diclorometano (10 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 23 °C, tras lo cual se añadió una disolución saturada acuosa de cloruro de amonio (50 ml). Se añadió diclorometano (50 ml), las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y luego se secaron sobre sulfato de sodio. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite pardo. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (1:9 éter-hexanos), proporcionando el éster CDL-I-299 en la forma de un aceite incoloro, que cristalizó tras reposar durante la noche a -14 °C (733 mg, 86%), mp 58 °C.  $R_f$  0,23 (1:9 éter-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,42 (m, 3H, ArH), 7,31-7,26 (m, 3H, ArH), 7,22 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 7,15 (d, 1H,  $J = 7,3$  Hz, ArH), 2,86 (q, 2H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1,46 (s, 9H, Boc), 1,31 (t, 3H,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,1, 151,6, 150,6, 148,7, 144,5, 131,3, 129,4, 126,8, 126,1, 125,4, 121,7, 120,5, 83,8, 27,5, 26,8, 15,6; FTIR (película pura),  $\text{cm}^{-1}$  2964 (w), 1754 (s, C=O), 1586 (w), 1491 (w), 1467 (w), 1457 (w), 1368 (w), 1278 (s), 1234 (s), 1190 (s), 1145 (s), 1051 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}_5 + \text{NH}_4)^+$  360,1811, encontrado 360,1808,

Producto de adición de Michael-Dieckmann CDL-I-287:



20 Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,45 M, 47  $\mu$ l, 0,068 mmol, 6,8 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (10  $\mu$ l, 0,071 mmol, 7,1 equiv) y *N,N,N',N'*-tetrametiletenodiamina (10  $\mu$ l, 0,066 mmol, 6,6 equiv) en tetrahidrofurano (300  $\mu$ l) a -78 °C. La disolución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, tras lo cual se añadió una disolución del éster CDL-I-299 (17 mg, 0,050 mmol, 5,0 equiv) en tetrahidrofurano (200  $\mu$ l), formando una disolución de color rojo profundo. La disolución se agitó a -78 °C durante 75 min, luego se añadió una disolución de la enona DRS6 (5,0 mg, 0,010 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (100  $\mu$ l) a -78 °C. El color de la mezcla de reacción siguió siendo rojo profundo después de la adición. La mezcla se dejó calentar a 0 °C durante 150 min. Tras alcanzar 0 °C, se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 15 ml). La mezcla amarilla resultante se extrajo con diclorometano ( $3 \times 15$  ml). Las capas orgánicas se combinaron y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS (5  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, caudal 3,5 ml/min, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, detección UV a 350 nm) usando un volumen de inyección de 500  $\mu$ l de metanol con elución isocrática de 89,5% B. El pico, eluyendo a 31-40 min, se recogió y concentró para dar el producto de Michael-Dieckmann CDL-I-287 en la forma de un sólido amarillo ligero (6,1 mg, 83%), mp 114 °C.  $R_f$  0,37 (2:8 tetrahidrofurano-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (s, 1H, 16,24, enol-OH), 7,55-7,50 (m, 3H, ArH), 7,40-7,35 (m, 4H, ArH), 7,10 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 5,39-5,34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3,92 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,81-2,71 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CHCH}$ ), 2,55 (dd, 1H,  $J = 10,7$ , 5,7 Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,48 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,40 (d, 1H,  $J = 14,7$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,31 (ddd, 1H,  $J = 14,7$ , 9,3, 5,7,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,55 (s, 9H, Boc), 0,84 (s, 9H, TBS), 0,27 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187,4, 183,1, 182,8, 181,6, 167,6, 151,7, 150,2, 147,4, 135,0, 134,0, 128,5, 128,5, 123,4, 123,0, 122,4, 108,3, 107,4, 94,8, 83,9, 81,5, 72,5, 61,5, 46,4, 41,9, 39,5, 34,9, 27,7, 26,0, 20,7, 19,0, 16,0, -2,6, -3,7; FTIR (película pura),  $\text{cm}^{-1}$  2923 (m), 2841 (m), 1759 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1605 (s), 1508 (s), 1467 (m), 1456 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1262 (m), 1231 (s), 1144 (s), 1005 (w); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si} + \text{H})^+$  731,3364, encontrado 731,3370,

## 6-Desoxitetraciclina CDL-I-322



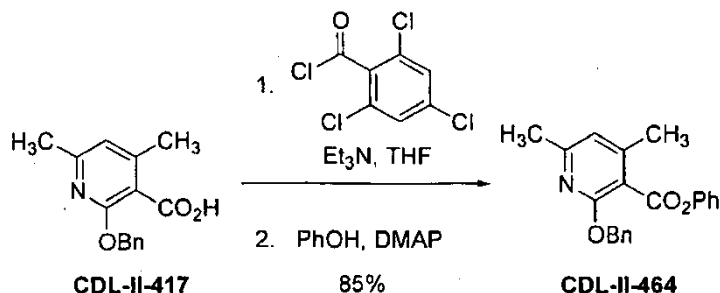
5 Se añadió ácido fluorhídrico (0,6 ml, 48% acuoso) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del producto de adición Michael-Dieckmann CDL-I-287 (15 mg, 0,021 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (3,5 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 55 h, luego se vertió en agua (20 ml) que contenía K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (4,0 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 × 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo ligero. Se añadió negro Pd (7,6 mg, 0,071 mmol, 3,4 equiv) en una porción a una disolución del residuo en metanol-tetrahidrofurano (1:1,2 ml). Se introdujo una atmósfera de gas hidrógeno vaciando brevemente el matraz, luego limpiando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla se agitó a 23 °C durante 2 h. Al cabo de 5 min, el color cambió de amarillo ligero a amarillo oscuro. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo (10 mg). El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerx DVB (10 µm, 250 × 10 mm, caudal 5 ml/min, disolvente A: metanol-0,02 N HCl (1:4), disolvente B: acetonitrilo, detección UV a 365 nm) usando un volumen de inyección de 400 µl metanol que contenía monohidrato de ácido oxálico (10 mg) y una elución isocrática de 18% B durante 15 min, luego una elución en gradiente lineal de 18-60% B en 15 min. El pico, que se eluyó a 17,5-22,5 min, se recogió y concentró para dar hidrocloreto de 6-desoxitetraciclina (HCl CDL-I-322) en la forma de un polvo amarillo (8,1 mg, 81%).

10 <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreto) δ 7,49 (t, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,95 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 6,84 (d, 1H, J = 7,8 Hz, ArH), 4,09 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,03 (br s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,97 (br s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,90 (br d, 1H, J = 12,7 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,67 (ddd, 1H, J = 12,7, 12,7, 5,2 Hz, CH<sub>3</sub>CHCH), 2,61-2,56 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH), 2,30 (ddd, J = 13,7, 5,2, 2,9 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,54 (ddd, J = 13,7, 12,7, 12,7 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,38 (d, 3H, J = 6,8 Hz, CH<sub>3</sub>CH). HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>+H)<sup>+</sup> 429,1662, encontrado 429,1660,

20

## Ejemplo de referencia 4-Síntesis de un análogo de piridona sanciclina

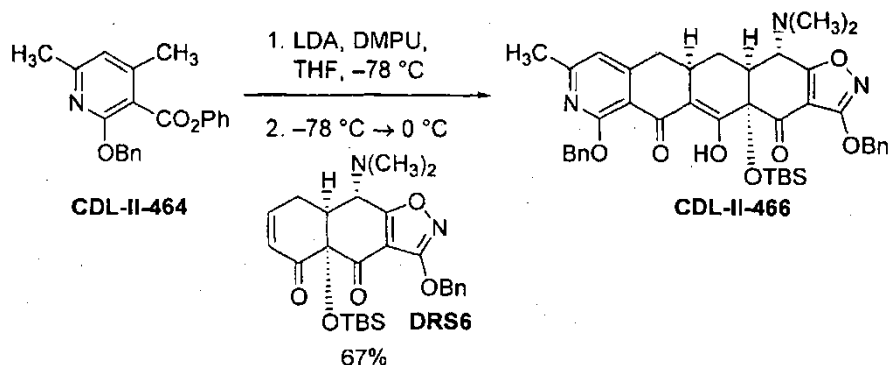
25 Éster fenílico CDL-II-464:



30 Se añadieron cloruro de 2,4,6-triclorobenzoylo (356 µl, 2,28 mmol, 1,1 equiv) a una disolución del ácido carboxílico CDL-II-417 (descrito por A.N. Osman, M.M. Ismail, M.A. Barakat, Revue Roumaine de Chime 1986, 31, 615-624) (534 mg, 2,08 mmol, 1,0 equiv) y trietilamina (320 µl, 2,28 mmol, 1,1 equiv) en tetrahidrofurano (25 ml) a 23 °C. Se formó un precipitado blanco tras la adición. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 23 °C. Se añadió una disolución de fenol (489 mg, 5,20 mmol, 2,5 equiv) y 4-(dimetilamino)piridina (583 mg, 5,20 mmol, 2,5 equiv) en tetrahidrofurano (10 ml) con cánula a la mezcla de reacción anteriormente preparada a 0 °C. La mezcla resultante se dejó calentar a 23 °C en 10 min, y se agitó durante 90 min a esa temperatura. Se añadió luego una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 30 ml) y la mezcla resultante se extrajo con diclorometano (3 × 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite incoloro. El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (6:94 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el éster fenílico CDL-II-464 en la forma de un sólido blanco (590 mg, 85%), mp 65 °C. R<sub>f</sub> 0,33 (1:9 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49 (d, 2H, J = 7,3 Hz, ArH), 7,40-7,24 (m, 6H, ArH), 7,14 (d, 2H, J = 7,3 Hz, ArH), 6,69 (s, 1H, pir-H), 5,49 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2,43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,9, 160,1, 157,8, 150,7, 148,5, 137,3, 129,4, 128,3, 127,7, 127,6, 125,9, 121,7, 118,1, 113,4, 67,8, 24,1, 19,2; FTIR (puro film), cm<sup>-1</sup> 1738 (s, C=O), 1600 (s), 1569 (s), 1492 (m), 1441 (m), 1400 (m), 1333 (s), 1272 (s), 1185 (s), 1159 (m), 1097 (m), 1051 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>+H)<sup>+</sup> 334,1443, encontrado 334,1442,

40

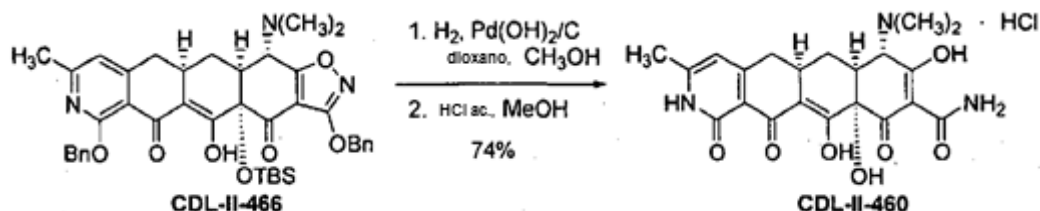
Producto de adición de Michael-Dieckmann CDL-II-466:



5 Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,67 M, 80  $\mu$ l, 0,13 mmol, 4,2 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (20  $\mu$ l, 0,14 mmol, 4,5 equiv) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a -78 °C. La disolución resultante se dejó calentar a 0 °C durante 15 min. Se añadió *N,N*-dimetilpropileneurea (17  $\mu$ l, 0,14 mmol, 4,5 equiv) a la mezcla preparada anteriormente a 0 °C, tras lo cual la mezcla se enfrió hasta -78 °C. Una disolución del éster CDL-II-464 (31 mg, 0,093 mmol, 3,0 equiv) en tetrahidrofurano (250  $\mu$ l) se añadió luego a -78 °C. La disolución amarilla resultante se agitó durante 5 min a -78 °C, luego se añadió una disolución de la enona DRS6 (15 mg, 0,031 mmol, 1,0 equiv) en tetrahidrofurano (250  $\mu$ l) a -78 °C. La mezcla de color rojo profundo resultante se dejó calentar a 0 °C durante 4 h. Se añadió ácido acético (40  $\mu$ l) a la mezcla de color rojo profundo a 0 °C, seguida de una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 15 ml). La mezcla amarilla resultante se extrajo con diclorometano (3  $\times$  15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron luego sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS (5  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, caudal 3,5 ml/min, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, detección UV a 350 nm) usando un volumen de inyección de 500  $\mu$ l DMSO y una elución en gradiente de 92-100% B en 30 min. El pico, que se eluyó a 21-29 min, se recogió y concentró para dar el enol CDL-II-466 en la forma de un sólido amarillo ligero (15,0 mg, 67%).

15  $R_f$  0,55 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  6,05 (s, 1H, enol-OH), 7,52-7,26 (m, 10H, ArH), 6,66 (s, 1H, pir-H), 5,57 (d, 1H,  $J = 12,7$  Hz, OCHH'Ph), 5,43 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H, OCHH'Ph), 5,33-5,28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3,99 (d, 2H,  $J = 10,5$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,04-3,00 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,84 (dd, 1H,  $J = 16,1, 4,9$  Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,74 (dd, 1H,  $J = 16,1, 16,1$  Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,53 (dd, 1H,  $J = 10,5, 3,9$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,51-2,43 (m, 10H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,07 (d, 1H,  $J = 14,2$  Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,82 (s, 9H, TBS), 0,22 (s, 3H, TBS), 0,10 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  187,9, 185,2, 182,5, 178,8, 167,9, 161,9, 161,8, 154,8, 137,9, 135,6, 129,1, 129,0, 129,0, 128,7, 127,9, 127,9, 116,4, 111,6, 108,6, 107,5, 82,0, 73,0, 68,1, 61,7, 46,9, 42,0, 39,2, 28,6, 26,1, 24,6, 23,0, 19,3, -2,4, -3,5; FTIR (puro film),  $\text{cm}^{-1}$  2939 (m), 2857 (w), 1720 (s, C=O), 1593 (s), 1510 (s), 1469 (m), 1449 (m), 1326 (s), 1254 (m), 1187 (w), 1157 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1007 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}+\text{H})^+$  722,3262, encontrado 722,3261,

Análogo de piridona sanciclina CDL-II-460:

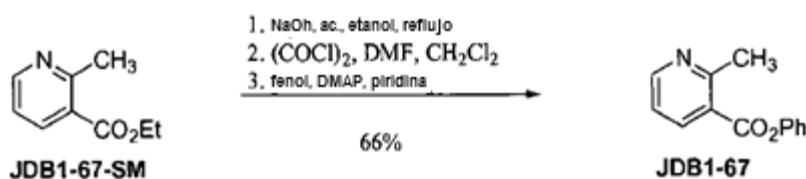


35 Se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (20% en peso Pd, húmedo, máx. agua 50%, 10 mg, 0,0094 mmol, 0,7 equiv) a una disolución del producto de adición de Michael-Dieckmann CDL-II-466 (10 mg, 0,014 mmol, 1,0 equiv) en dioxano-metanol (1:1, 10 ml) a 23 °C. Se introdujo una atmósfera de gas hidrógeno vaciando brevemente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla resultante se agitó a 23 °C durante 2 h. El color se volvió verde después de 5 min y luego gradualmente amarillo dentro del tiempo de reacción. La mezcla se filtró a través de un tapón de algodón y luego se concentró hasta un aceite amarillo. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (37%, 100  $\mu$ l) a una disolución del residuo en metanol (10 ml) a 23 °C. La reacción se vigiló por HPLC analítica en una columna Coulter Ultrasphere ODS (5  $\mu$ m, 250  $\times$  4,6 mm, caudal 1 ml/min, disolvente A: 0,1% TFA en agua,

disolvente B: 0,1 % TFA en acetonitrilo, detección UV a 395 nm) con una elución en gradiente de 10-100% B en 15 min. El pico a 7,0 min indicó el producto deseado. Después de agitar durante 3 h a 23 °C se completó la desprotección y la mezcla se concentró hasta un aceite amarillo. La mezcla bruta se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerx DVB (10 µm, 250 × 10 mm, caudal 4 ml/min, disolvente A: ácido clorhídrico acuoso 0,01 N, disolvente B: acetonitrilo, detección UV a 365 nm) usando un volumen de inyección de 500 µl metanol que contenía monohidrato de ácido oxálico (30 mg) y un gradiente lineal de 0-20% B en 40 min. El pico, que se eluyó a 20-29 min, se recogió y concentró para dar el hidrocloreto de CDL-II-460 en la forma de un polvo amarillo (4,8 mg, 74%).

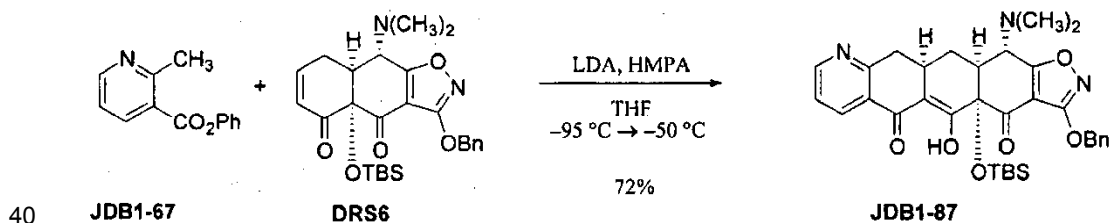
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreto) δ 6,37 (s, 1H, ArH), 4,06 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,05-2,95 (m, 8H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,79 (dd, 1H, J = 16,1, 3,9 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (dd, 1H, J = 16,1, 16,1 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,40 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,18 (br. d, 1H, J = 12,7 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,59 (ddd, 1H, J = 12,7, 12,7, 12,7 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) δ 187,3, 183,5, 177,8, 172,1, 160,6, 159,8, 153,3, 115,3, 107,2, 106,9, 95,6, 74,2, 68,4, 41,5, 35,7, 34,5, 33,9, 31,0, 19,2; HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>+H)<sup>+</sup> 430,1614, encontrado 430,1607,

15 Ejemplo de referencia 5-Síntesis del análogo de piridina sanciclina (7-Aza-10-desoxisanciclina)



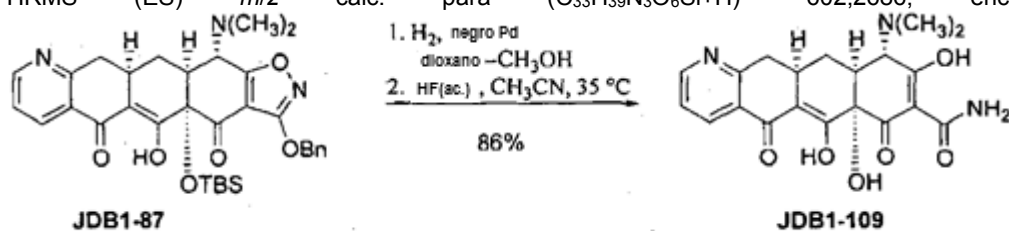
Una disolución de éster etílico de ácido 2-metil-nicotínico JDB1-67-SM (0,589 g, 3,56 mmol, 1,0 equiv), hidróxido sódico acuoso (1,0 M, 3,9 ml, 3,9 mmol, 1,1 equiv) y etanol (5 ml) se calentó a reflujo durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta 23 °C, y se concentró, proporcionando la sal de carboxilato (710 mg) en la forma de un sólido blanco. Se añadió cloruro de oxalilo (357 µl, 4,09 mmol, 1,15 equiv) a una mezcla de la sal de carboxilato en diclorometano (20 ml) a 23 °C. Se observó evolución gaseosa vigorosa tras la adición. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 30 min, luego se añadió *N,N*-dimetilformamida (20 µl). Después de agitar durante otros 30 min a 23 °C, se añadieron fenol (837 mg, 8,90 mmol, 2,5 equiv), piridina (864 µl, 10,7 mmol, 3,0 equiv) y dimetilaminopiridina (3 mg) en secuencia. La disolución resultante se agitó durante 90 min a 23 °C, tras lo cual se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,05, 0,2 M, 5,0 ml). La mezcla resultante se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con una porción adicional de 50 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con una disolución acuosa de hidróxido de sodio (50 ml, 1M), salmuera (50 ml), y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se decantó y concentró, proporcionando un aceite incoloro (900 mg). El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25:75 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el éster JDB1-67 en la forma de un aceite incoloro (500 mg, 66%).

R<sub>f</sub> 0,15 (3 : 7 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,70 (dd, 1H, J = 1,7, 4,95 Hz, pir-H), 8,44 (dd, 1H, J = 1,7, 7,8 Hz, pir-H), 7,48-7,43 (m, 2H, ArH), 7,33-7,20 (m, 4H, ArH, pir-H), 2,93 (s, 1H, CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164,8, 160,8, 152,4, 150,5, 138,9, 129,5, 126,1, 124,5, 121,6, 121,0, 25,0; FTIR (puro film), cm<sup>-1</sup> 3406 (m), 1948 (w), 1747 (s), 1578 (s), 1487 (s), 1435 (s), 1273 (s), 1237 (s), 1191 (s), 1046 (s), 915 (m), 822 (m), 749 (s), 689 (s); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>+H)<sup>+</sup> 214,0868, encontrado 214,0866,



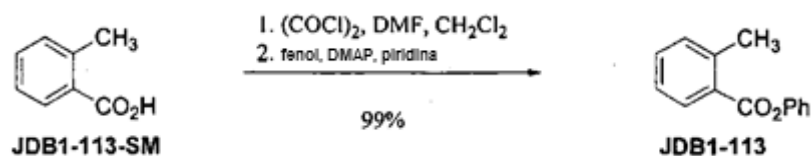
Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,47 M, 136 µl, 0,200 mmol, 8,03 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (26,5 µl, 0,202 mmol, 8,05 equiv) en tetrahidrofurano (0,750 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se transfirió brevemente (10 min) a un baño de hielo, con agitación, luego se enfrió hasta to -78 °C. Se añadió hexametilfosforamida (49,0 µl, 0,399 mmol, 16,0 equiv) a la mezcla anteriormente preparada a -78 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos tras lo cual se formó una disolución incolora. La disolución resultante se añadió gota a gota con una cánula a una disolución del éster JDB1-67 (36,0 mg, 0,169 mmol, 6,79 equiv), y la enona DRS6 (12,2 mg, 0,0249 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml) a -95 °C gota a gota con cánula. La mezcla de color

rojo ligero se dejó calentar a  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 50 min y luego se repartió entre una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 5,0 ml) y diclorometano (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con diclorometano ( $3 \times 15$  ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se decantó y concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS (10  $\mu\text{m}$ , 250 x 10 mm, 3,5 ml/min, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, detección UV a 350 nm) usando un volumen de inyección de 500  $\mu\text{l}$  de metanol y una elución en gradiente lineal de 85-100% B en 30 min. El pico a 21-27 min se recogió y concentró para dar el enol JDB1-87 en la forma de un sólido blanco (11,0 mg, 72%).  $R_f$  0,07 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  15,21 (s, 1H, enol), 8,63 (d, 1H,  $J = 4,5$  Hz, pir-H), 8,19 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz, pir-H), 7,54-7,43 (m, 5H, ArH), 7,34 (d, 1H,  $J = 4,5, 7,5$  Hz, pir-H), 5,36 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 5,33 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,03 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,36-3,31 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,23 (dd, 1H,  $J = 16,3, 5,6$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,99 (dd, 1H,  $J = 16,3, 16,3$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,63 (ddd, 1H,  $J = 1,6, 4,4, 10,7$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,54-2,48 (m, 7H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,19 (dd, 1H,  $J = 1,6, 14,5$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,87 (s, 9H, TBS), 0,26 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  187,7, 183,5, 182,6, 182,2, 167,9, 161,2, 153,4, 137,6, 134,1, 129,2, 129,1, 129,1, 126,8, 123,0, 108,7, 106,9, 82,2, 73,0, 61,8, 47,0, 42,1, 41,4, 30,1, 28,4, 26,1, 23,2, 19,3, -2,4, -3,5; HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H})^+$  602,2686, encontrado 602,2686,



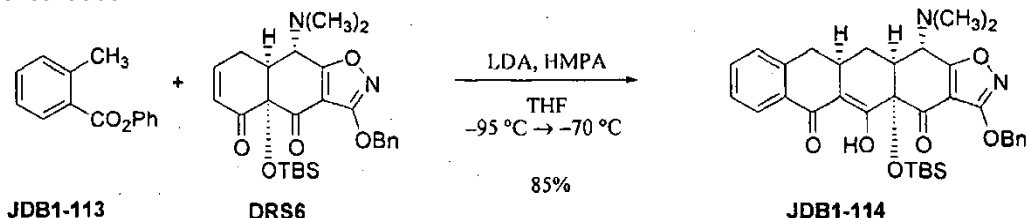
Se añadió negro Pd (3,0 mg, 0,028 mmol, 2,6 equiv) en una porción a una disolución del JDB1-87 (6,5 mg, 0,011 mmol, 1,0 equiv) en dioxano-metanol (7:2, 9,0 ml) a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se introdujo brevemente una atmósfera de hidrógeno vaciando el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla verde se agitó durante 7 h, y luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando la carboxamida en forma de un aceite amarillo (7,0 mg). Se añadió ácido fluorhídrico acuoso (48%, 0,5 ml) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución de la carboxamida en acetonitrilo (4,5 ml) a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó a  $35\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se agitó a esa temperatura durante 27 h. El exceso de ácido fluorhídrico se inactivó con metoxitrimetilsilano (3,5 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC en una columna Phenomenex Polymerex DVB (10  $\mu\text{m}$ , 250 x 10 mm, 4 ml/min, disolvente A: 0,5% ácido trifluoroacético en agua, disolvente B: 0,5% ácido trifluoroacético en metanol-acetonitrilo (1:1), detección UV a 350 nm) usando un volumen de inyección de 500  $\mu\text{l}$  de metanol y un gradiente lineal de 0-20% B en 40 min. El pico a 35-45 min se recogió y concentró para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en 1 ml de metanol, se trató con ácido clorhídrico concentrado (20  $\mu\text{l}$ ), y luego se concentró para dar el hidrocloreto de JDB1-109 en la forma de un polvo amarillo (3,7 mg, 86%).  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , hidrocloreto)  $\delta$  8,79-8,77 (m, 2H, pir-H) 7,91 (dd, 1H,  $J = 6,8, 6,8$  Hz, pir-H), 4,12 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,41-3,22 (m, 2H,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,11-3,00 (m, 8H,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,34 (ddd, 1H,  $J = 12,9, 4,4, 2,4$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,77 (ddd, 1H,  $J = 12,9, 12,9, 12,9$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6+\text{H})^+$  400,1508, encontrado 400,1504,

#### Ejemplo 6-Síntesis de 10-Desoxisanciclina

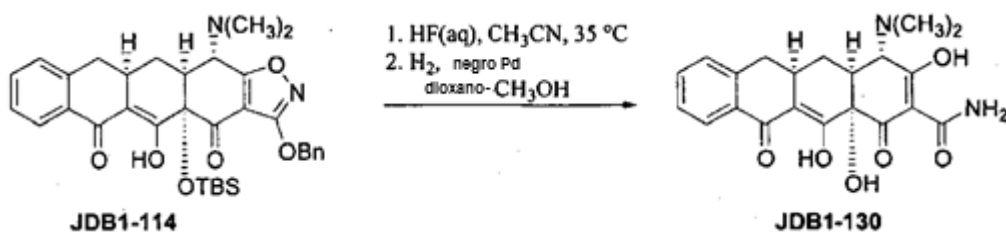


Se añadió *N,N*-dimetilformamida (20  $\mu\text{l}$ ) a una disolución del ácido carboxílico JDB1-113-SM (500 mg, 3,67 mmol, 1,0 equiv) y cloruro de oxalilo (367  $\mu\text{l}$ , 4,22 mmol, 1,15 equiv) en diclorometano (20 ml) a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se observó evolución gaseosa vigorosa. Después de agitar durante 80 min a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , se añadieron fenol (863 mg, 9,18 mmol, 2,5 equiv), piridina (890  $\mu\text{l}$ , 11,0 mmol, 3,0 equiv) y dimetilaminopiridina (3 mg) en secuencias. La disolución resultante se agitó durante 90 min a  $23\text{ }^{\circ}\text{C}$ , tras lo cual se añadió una disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,05, 0,2 M, 5,0 ml). La mezcla resultante se repartió entre agua (30 ml) y acetato de etilo (50 ml). La fase acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y lavaron con una disolución acuosa de hidróxido sódico (50 ml, 1M), salmuera (50 ml), y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución

seca se decantó y concentró, proporcionando un aceite incoloro (850 mg). El producto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (25:75 acetato de etilo-hexanos), proporcionando el éster JDB1-113 en la forma de un aceite incoloro (774 mg, 99%).  
 $R_f$  0,43 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18 (d, 1H,  $J = 8,1$  Hz, ArH), 7,49-7,20 (m, 8H; ArH, OArH), 2,69 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,8, 150,9, 141,3, 132,7, 132,0, 131,2, 129,5, 128,5, 125,9, 125,8, 121,8, 22,0; FTIR (película pura),  $\text{cm}^{-1}$  3046 (w), 2923 (w), 1739 (s), 1594 (m), 1487 (m), 1287 (m), 1241 (s), 1189 (s), 1159 (m), 1041 (s), 733 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_2+\text{NH}_4)^+$  230,1181, encontrado 230,1187,



Una disolución de *n*-butil-lito en hexanos (1,47 M, 38,0  $\mu\text{l}$ , 0,0565 mmol, 8,26 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (7,4  $\mu\text{l}$ , 0,057 mmol, 8,3 equiv) en tetrahidrofurano (0,50 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se transfirió brevemente (10 min) a un baño de hielo, con agitación, luego se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió hexametilfosforamida (13,9  $\mu\text{l}$ , 0,113 mmol, 16,5 equiv) a la mezcla anteriormente preparada a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó durante 5 minutos tras lo cual se formó una disolución incolora. La disolución resultante se añadió gota a gota con cánula a una disolución del éster JDB1-113 (10,0 mg, 0,0471 mmol, 6,88 equiv), y la enona DRS6 (3,3 mg, 0,00684 mmol, 1,00 equiv) en tetrahidrofurano (0,50 ml) a  $-95^\circ\text{C}$  gota a gota con cánula. La mezcla roja ligera se dejó calentar hasta  $-70^\circ\text{C}$  en 30 min y luego se repartió entre una disolución acuosa de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 5,0 ml) y diclorometano (20 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo además con otra porción de 20 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se decantó y concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Coulter Ultrasphere ODS (10  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  10 mm, 3,5 ml/min, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, detección UV a 350 nm) usando un volumen de inyección de 500  $\mu\text{l}$  de metanol y una elución en gradiente lineal de 85-100% B durante 30 min. El pico a 25-30 min se recogió y concentró para dar el enol JDB1-87 en la forma de un sólido blanco (3,5 mg, 85%).  
 $R_f$  0,46 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  15,53 (s, 1H, enol), 7,94 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz, ArH), 7,54 - 7,28 (m, 8H, ArH,  $\text{OCH}_2\text{ArH}$ ), 5,37-5,34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,05 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,24-3,18 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,99 (dd, 1H,  $J = 15,5, 5,6$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,88 (dd, 1H,  $J = 15,5, 15,5$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,61 (dd, 1H,  $J = 4,4, 10,7$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,54-2,44 (m, 7H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,14 (d, 1H,  $J = 14,3$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,86 (s, 9H, TBS), 0,25 (s, 3H, TBS), 0,12 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  187,8, 183,0, 182,8, 182,4, 167,7, 141,7, 135,4, 133,4, 130,9, 129,0, 128,9, 128,9, 128,1, 127,5, 126,5, 108,5, 106,8, 82,1, 72,8, 61,5, 58,5, 46,9, 41,9, 38,6, 29,0, 25,9, 23,1, 19,1, -2,6, -3,7; HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{34}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6\text{Si}+\text{H})^+$  601,2734, encontrado 601,2730,



Se añadió ácido fluorhídrico (1,1 ml, 48% acuosa) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del enol JDB1-114 (15,1 mg, 0,0251 mmol, 1,0 equiv) en acetonitrilo (10 ml) a  $23^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó vigorosamente a  $23^\circ\text{C}$  durante 12 h, luego se vertió en agua (50 ml) que contenía  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (4,7 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3  $\times$  25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el alcohol intermedio en la forma de un sólido amarillo (12,2 mg, 99%). Se añadió negro Pd en una porción a una disolución del residuo en metanol-dioxano (1:1, 3,0 ml). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno vaciando brevemente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla se agitó a  $23^\circ\text{C}$  durante 20 min. Al cabo de 5 min, el color cambió de amarillo claro a verde. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró hasta un sólido amarillo (13 mg). El producto se purificó por HPLC preparativa en una columna Polymerex DVB (10  $\mu\text{m}$ , 250  $\times$  10 mm, caudal 5 ml/min, disolvente A: HCl 0,01 N, disolvente B: acetonitrilo, detección UV a 350 nm) usando un volumen de inyección de 450  $\mu\text{l}$  de metanol que contenía ácido oxálico monohidratado (10 mg) en dos inyecciones y una elución en gradiente lineal de 5-50% B en 30 min. El pico, que se eluyó a 16-22 min, se recogió y

concentró para dar hidrocloreto de 10-desoxisanciclina (JDB1-130-HCl) en la forma de un polvo blanco (9,1 mg, 91%).

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreto) δ 7,96 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH) 7,51 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,39 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,30 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH), 4,04 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,31-2,99 (m, 8H, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,87 (dd, 1H, *J* = 15,4, 4,3 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,61 (dd, 1H, *J* = 15,4, 15,4 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,21 (ddd, *J* = 12,8, 5,0, 2,5 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,66 (ddd, 1H, *J* = 12,8, 12,8, 12,8 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

Ejemplo 7-A Ruta convergente, enantioselectiva sintética a antibióticos de 6-desoxitetraciclina estructuralmente diversos

Entre las tetraciclinas, los planteamientos semisintéticos han llevado al descubrimiento de las 6-desoxitetraciclinas doxiciclina (2 en Figura 15A) y minociclina (3 en la Figura 15A), clínicamente los agentes más importantes en la clase. Las 6-desoxitetraciclinas exhiben estabilidad química que mejora considerablemente, en comparación con sus contrapartidas 6-hidroxi y exhiben potencias iguales o mayores en ensayos antibacterianos (Stephens et al., J. Am. Chem. Soc. 85, 2643 (1963); M. Nelson, W. Hillen, R. A. Greenwald, Eds., Tetracyclines in Biology, Chemistry and Medicine (Birkhauser Verlag, Boston, 2001)). Es evidente que en la actualidad ni la semisíntesis ni la biosíntesis modificada son capaces de abordar la gran mayoría de las nuevas estructuras que un químico podría desear explorar en busca de una estructura principal como la tetraciclina; las estructuras tales como los análogos heterocíclicos del anillo D 4 y 5 en la Figura 15A, o los nuevos sistemas de anillos tales como la pentaciclina 6 (Figura 15A) son ilustrativos. En ausencia de una ruta sintética de laboratorio viable, estas estructuras y las regiones de espacio químico complejo que representan deben ser cedidas en búsqueda de nuevos antibióticos. Aquí, describimos una ruta corta y eficiente para la síntesis de miembros enantioméricamente puros de las 6-desoxitetraciclinas de ácido benzoico. La ruta que describimos permite la síntesis de 6-desoxitetraciclinas (tanto con como sin un grupo hidroxilo en C5) mediante una reacción de acoplamiento de etapa tardía de los precursores AB 7 u 8 (Figura 15B) con una diversidad de precursores del anillo D diferentes, y ha provisto compuestos tales como doxiciclina (2 en la Figura 15A), los análogos heterocíclicos 4 y 5 (Figura 15A), la pentaciclina 6 (Figura 15A), así como también otros análogos de 6-desoxitetraciclina.

La ventaja estratégica de un planteamiento sintético que implica una construcción del anillo C en etapa tardía (AB + D → ABCD, Figura 15B) es aquella de la funcionalidad polar que se sabe cumple una función en la unión de tetraciclinas al ribosoma bacteriano dentro del fragmento AB (D. E. Brodersen et al., Cell 103, 1143 (2000); M. Pioletti et al., EMBO J. 20, 1829 (2001)), aunque solamente es permisible la variación estructural enorme en o cerca del anillo D, pero se ha citado como medio de superar la resistencia bacteriana. El candidato clínico avanzado tigeciclina (P.-E. Sum, P. Petersen, Bioorg. Med. Chem. Lett. 9, 1459 (1999)), un derivado de minociclina con un sustituyente del anillo D, es ilustrativo y se describe que es uno de los antibióticos nuevos más promisorios bajo evaluación de la the FDA (K. Bush, M. Macielag, M. Weidner-Wells, Curr. Opin. Microbiol. 7, 466 (2004)). Clásicamente, los planteamientos a la síntesis de los antibióticos de tetraciclina han procedido mediante el ensamblaje en etapas del sistema de anillos ABCD y comenzando con los precursores D o CD, como lo ejemplifica la síntesis de Woodward de (±)-6-desoxi-6-demetiltetraciclina (sanciclina, 25 etapas, ~0,002% rendimiento) (J. J. Korst et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 439 (1968)), la síntesis de Shemyakin de (±)-12a-desoxi-5a,6-anhidrotetraciclina (A. I. Gurevich et al., Tetrahedron Lett. 8, 131 (1967)) y la síntesis de Muxfeldt (±)-5-oxitetraciclina (terramicina, 22 etapas, 0,06% de rendimiento) (H. Muxfeldt et al., J. Am. Chem. Soc. 101, 689 (1979)). Solamente ha aparecido una síntesis publicada de (-)-tetraciclina propiamente dicha, a partir de D-glucosamina (un precursor del anillo A, 34 etapas, 0,002% de rendimiento) (K. Tatsuta et al., Chem. Lett. 646 (2000)), mientras que la construcción más eficiente del sistema de anillo de tetraciclina es indudablemente la síntesis de (±)-12a-desoxitetraciclina por el laboratorio Stork (16 etapas, 18-25% de rendimiento) (G. Stork et al., J. Am. Chem. Soc. 118, 5304 (1996)). Esta última investigación sirvió para identificar la oxigenación de C12a tal vez como el mayor desafío en la síntesis de tetraciclina (no se podría lograr con 12a-desoxitetraciclina como sustrato), una conclusión respaldada por los resultados de los intentos sintéticos anteriores (J. J. Korst et al., J. Am. Chem. Soc. 90, 439 (1968); A. I. Gurevich et al., Tetrahedron Lett. 8, 131 (1967); H. Muxfeldt et al., J. Am. Chem. Soc. 101, 689 (1979)). El problema es importante, ya que la oxigenación de C12a parece aumentar en gran medida la actividad antimicrobiana (W. Rogalski, en Handbook of Experimental Pharmacology, J. J. Hlavka, J. H. Boothe, Eds. (Springer-Verlag, Nueva York, 1985), vol. 78, cap. 5). Una característica clave del planteamiento sintético a 6-desoxitetraciclinas que hemos desarrollado es que introduce el grupo hidroxilo C12a en la primera etapa de la secuencia (Figura 16) y usa el centro estereogénico producido en esa etapa para elaborar todos los otros en la molécula diana. Para proteger la función del ácido carbámico vinílico del anillo A, usamos el grupo 5-benciloxiisoxazol desarrollado por Stork y Hagedorn para ese propósito (G. Stork, A. A. Hagedorn, III, J. Am. Chem. Soc. 100, 3609 (1978)), una innovación que demostró habilitar clínicamente el presente trabajo, mientras que el grupo dimetilamino del anillo A se incorporó sin modificación.

Nuestra síntesis de 6-desoxitetraciclinas fue iniciada por dihidroxilación microbiana, de células enteras, de ácido benzoico con una cepa mutante de *eutrophus* (A. M. Reiner, G. D. Hegeman, Biochemistry 10, 2530 (1971); A. G. Myers et al., Org. Lett. 3, 2923 (2001)), produciendo el diol 9 (Figura 16) con >95% ee en 79% de rendimiento (lote de 90 g, ~13 g/l, Figura 16). La epoxidación dirigida a hidroxilo del producto microcristalino (9, *m*-CPBA, EtOAc)

proporcionó el epóxido  $\alpha$ -orientado 10 (Figura 16) con 83% de rendimiento; la esterificación de este producto (trimetilsilildiazometano) seguida de bis-sililación e isomerización de epóxidos concomitante en presencia de triflato de *tert*-butildimetilsililo (3 equiv.), proporcionó el éster de epoxi 11 (Figura 16) con 70% de rendimiento (A. G. Myers et al., *Org. Lett.* 3, 2923 (2001)). Por separado, 3-benciloxi-5-dimetilaminometilisoaxazol, preparado en escala de moles por una simple secuencia de cuatro etapas a partir de ácido glioxílico (D. M. Vyas, Y. Chiang, T. W. Doile, *Tetrahedron Lett.* 25, 487 (1984); P. Pevarello, M. Varasi, *Synth. Commun.* 22, 1939 (1992)), se desprotonó en C4 con *n*-butil-litio, y el resultante reactivo de organolitio (12 en la Figura 16) se añadió luego al éster de epoxi 11 (Figura 16), formando la cetona 13 (73%) (Figura 16). En una transformación destacada, y una etapa clave de la síntesis, la exposición de la cetona 13 (Figura 16) a triflato de litio (5% en moles) a 60 °C, seguida de eliminación selectiva del silil éter alílico del producto reordenado (TFA), proporcionó el precursor AB tricíclico 14 (Figura 16) con 62% de rendimiento después de la purificación por cromatografía en columna ultrarrápida. Se cree que la transformación de 13 a 14 (Figura 16) implica la apertura del cebador  $S_N$  inicial del epóxido alílico por el grupo *N,N*-dimetilamino seguida de formación de iluro y reordenación [2,3]-sigmatrópica, un proceso que es reminiscente de la reordenación Sommelet-Hauser (S. H. Pine, *Organic Reactions*, 18, 403 (1970)). El compuesto 14 (Figura 16) posee la estereoquímica *cis* que es requisito de la fusión AB, así como también un sustituyente *N,N*-dimetilamino  $\alpha$ -orientado (confirmado por análisis cristalográfico de rayos x de un derivado), y sirve como intermedio común para la síntesis de la enona del precursor AB 7 (4 etapas, 49% de rendimiento, Figura 16) y del precursor AB a 5- $\alpha$ -hidroxi-6-desoxitetraclinas, enona 8 (8 etapas, 56% de rendimiento, Figura 16), como se describe en detalle en la secuencia que sigue.

Para sintetizar la enona del precursor AB 7 (Figura 15), el intermedio 14 se sometió a transposición reductora (A. G. Myers, B. Zheng, *Tetrahedron Lett.* 37, 4841 (1996)) en presencia de trifenilfosfina, azodicarboxilato de dietilo y *o*-nitrobenenosulfonil hidrazida (añadido último, una variante del procedimiento), proporcionando el cicloalqueno transpuesto 15 con 74% de rendimiento. La hidrólisis del grupo sililo dentro de 15 (HCl, metanol), oxidación del alcohol alílico resultante (IBX, DMSO) (M. Frigerio, M. Santagostino, *Tetrahedron Lett.* 35, 8019 (1994)), y desprotección del carbinol remanente (terciario) (TBSOTf, 2,6-lutidina) (E. J. Corey et al., *Tetrahedron Lett.* 22, 3455 (1981)) proporcionaron luego la enona 7 (Figura 15) con 66% de rendimiento (3 etapas) después de la cromatografía en columna ultrarrápida. Mediante una secuencia algo más larga pero más eficiente, el intermedio 14 (Figura 15) también podría transformarse en la enona 8 (Figura 15), el precursor AB a 5- $\alpha$ -hidroxi-6-desoxitetraclinas. Esta secuencia implicada en la transformación de 14 (Figura 15) en el fenilíto éter 16 (con retención neta), sulfoxidación diastereoselectiva usando un oxidante quiral (F. A. Davis et al., *J. Org. Chem.* 57, 7274 (1992)) (99:1 de selectividad) y reordenación Mislow-Evans (E. N. Prilezhaeva, *Russ. Chem. Rev.* 70, 897 (2001)), produjo el alcohol alílico 17 con 66% de rendimiento (4 etapas). La alta diastereoselectividad en la etapa de sulfoxidación fue esencial, ya que solamente un diastereómero (el isómero mayor bajo las condiciones especificadas) se sometió a reordenación térmica eficiente. Después de la protección del alcohol alílico 17 (Figura 15) usando cloroformiato de bencilo, se empleó una secuencia prácticamente idéntica a las tres etapas finales de la síntesis de 7 (Figura 15) para transformar el carbonato de bencilo resultante en la enona 8 (Figura 15) con 85% de rendimiento (56% de rendimiento y 8 etapas a partir de 14).

Se ensamblaron 6-desoxitetraclinas con toda la funcionalidad y la estereoquímica requeridas en una sola operación. En este proceso los precursores AB 7 u 8 (Figura 15) se acoplan con un intervalo de diferentes precursores del anillo D carbaniónico en una secuencia de la reacción Michael-Dieckmann (T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions* (Wiley, Nueva York, 1992)) que forma dos enlaces carbono-carbono y el anillo C de las 6-desoxitetraclinas (Figuras 15B, 17 y 18). El proceso se ilustra en detalle tal vez de la mejor manera mediante la síntesis de 3 etapas de (-)-doxiciclina del precursor AB 8 (Figura 17). La desprotonación del precursor del anillo D 18 (4,5 equiv, LDA, TMEDA, THF, -78 °C), sintetizado en las 5 etapas (42% de rendimiento) de ácido anísico, seguida por adición de la enona 8 (1 equiv, -78  $\rightarrow$  0 °C), proporcionó el producto de acoplamiento tetracíclico 19 (Figura 17) en forma diastereoméricamente pura con 79% de rendimiento después de la purificación por rp-HPLC. La eliminación de los grupos protectores (2 etapas, 90% de rendimiento) y la purificación (rp-HPLC) proporcionaron hidrocloreuro de (-)-doxiciclina (18 etapas, 8,3% de rendimiento a partir de ácido benzoico). Una destacada característica de la reacción de acoplamiento convergente que produce el producto tetracíclico 19 (Figura 17) es su estereoselectividad. Si bien en teoría se pueden formar cuatro productos diastereoméricos, mayormente se produjo uno, correspondiente en configuración (5a*R*, 6*R*) a aquel de las 6-deoxitetraclinas biológicamente activas conocidas. Una impureza diastereomérica menor, que se cree que es 6-epi-19 (Figura 17), también se aisló en fracciones rp-HPLC separadas (<7% de rendimiento). Las secuencias de ciclización de Michael-Dieckmann (T.-L. Ho, *Tandem Organic Reactions* (Wiley, Nueva York, 1992)) y las condensaciones de aniones de *o*-toluato en particular (F. J. Leeper, J. Staunton, *J.C.S. Chem. Comm.*, 406 (1978); F. M. Hauser, R. P. Rhee, *J. Org. Chem.* 43, 178, (1978); J. H. Dodd, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* 20, 3593 (1979)) tienen amplios precedentes en la síntesis, pero carecen de ejemplos que exhiban el alto grado de diastereoselectividad del presente caso. La activación de éster fenílico en condensaciones de toluato también tiene precedentes, aunque en un sistema que forma un producto de ciclización totalmente aromatzado (White et al., *J. Org. Chem.* 51, 1150 (1986)). Observamos que la presencia del grupo éster fenílico del precursor del anillo D 18 (Figura 17) fue esencial para que ocurra la ciclización exitosa; los aniones derivados de ésteres alquílicos simples y aniones derivados de ftaluro se sometieron a adición Michael, pero los aductos resultantes no se ciclaron. Quizás más destacable que la condensación que produce 19 (Figura 17) es la transformación paralela de 18 con la enona 7 (Figura 18, entrada 1), que forma (-)-6-



desoxitetraciclina en la forma protegida con >20:1 diastereoselectividad, con 81% de rendimiento después de la purificación por rp-HPLC (diastereoméricamente puro; un diastereómero menor, epimérico a C6, también se aisló por separado). Parece ser que las adiciones a 7 y 8 proceden casi exclusivamente por adición a la cara "superior" de cada enona (como se ilustra), produciendo estereoquímica de C5a-correspondiente a las tetraciclinas naturales, aunque por qué este debería ser el caso no es obvio.

Como demuestran los ejemplos de las entradas 2-5 (Figura 18), las condensaciones eficientes y estereoselectivas no se restringen al anión de *o*-toluato derivado del sustrato del anillo D 18 (Figura 17); los nuevos análogos heterocíclicos del anillo D 4 y 5 (Figura 18) se sintetizaron mediante una secuencia relacionada de aniones de *o*-toluato de estructuras muy distintas, como fue el derivado de pentaciclina 6 (Figura 18). En cada caso, fue necesario optimizar las condiciones específicas para la generación y el atrapamiento del anión de *o*-toluato. Para las entradas 3-5 (Figura 18) la generación del anión se llevó a cabo de la mejor manera *in situ*, en presencia de la enona 7, o bien por desprotonación selectiva (entrada 3) o por intercambio de litio-halógeno (entradas 4 y 5). Podría haber ocurrido una serie de secuencias de reacción no productivas competentes (p. ej., enolización de 7) durante la generación del anión *in situ*; las eficiencias observadas de las transformaciones son sorprendentes en función de esto. También cabe destacar que la generación del anión *in situ* permite el uso de *o*-toluatos que carecen de un sustituyente *o*-alcoxi (entradas 3 y 4), sustratos que se sabe que son problemáticos de estudios anteriores (F. M. Hauser et al., *Synthesis* **72** (1980)). Finalmente, la formación del anión de *o*-toluato por intercambio *in situ* o en etapas de halógeno-metal (entradas 4 y 5) no tiene precedentes.

Las eficiencias de las secuencias sintéticas han permitido la preparación de cantidades suficientes de cada análogo de tetraciclina para pruebas antibacterianas que usan técnicas de dilución en serie convencionales (cantidades de 5-20 mg). Se indican las concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) para cada análogo en los ensayos antimicrobianos de células enteras que usan cinco organismos grampositivos y cinco organismos gramnegativos (Figura 18). Por lo tanto, el derivado de pentaciclina 6 (Figura 18) ha demostrado las propiedades antibacterianas más promisorias, con actividad equivalente o superior a aquella de la tetraciclina en cada una de las cepas grampositivas examinadas, incluidas cepas con resistencia a la tetraciclina, metilicina y vancomicina.

#### Ensayos experimentales

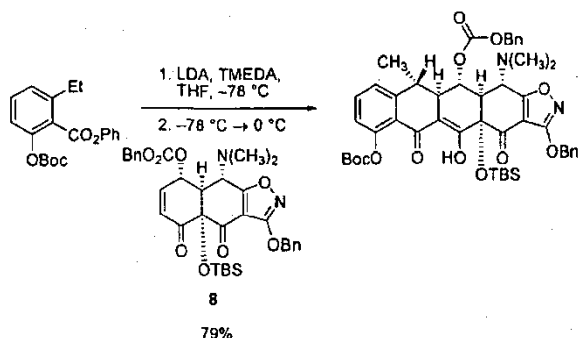
Procedimientos generales. Todas las reacciones se llevaron a cabo en matraces con fondo redondo secados a la llama o Schlenk modificados (forma Kjeldahl) equipados con tapones de goma bajo presión positiva de argón, a menos que se especifique lo contrario. Los líquidos y las disoluciones sensibles a aire y humedad se transfirieron con una jeringa o una cánula de acero inoxidable. Las disoluciones orgánicas se concentraron por evaporación rotatoria a ~25 Torr (aspiradora hogareña). Se efectuó cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (60 Å, grado estándar) como lo describen Still *et al.* (Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. *Org. Chem.* 1978, 43, 2923-2925). Se efectuó cromatografía en capa fina analítica usando placas de vidrio precubiertas con gel de sílice de malla 0,25 mm 230-400 impregnado con un indicador fluorescente (254 nm). Las placas de cromatografía en capa fina se visualizaron por exposición a luz ultravioleta y/o exposición a molibdato de amonio y cerio o a una disolución ácida de *p*-anisaldehído seguida de calentamiento en una placa caliente.

Materiales. Se emplearon reactivos y disolventes comerciales tal como se recibieron con las siguientes excepciones. Trietilamina, diisopropilamina, *N,N,N',N'*-tetrametiletileno-diamina, DMPU, HMPA y *N,N*-diisopropiletilamina se destilaron a partir de hidruro de calcio bajo una atmósfera de dinitrógeno. Se purificaron diclorometano, metanol, tetrahidrofurano, acetonitrilo y tolueno por el método de Pangborn *et al.* (Pangborn, A. B.; Giardello, M. A.; Grubbs, R. H.; Rosen, R. K.; Timmers, F. J. *Organometallics* 1996, 15, 1518-1520).

Instrumentación. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protones (<sup>1</sup>H NMR) y resonancia magnética nuclear de carbono (<sup>13</sup>C NMR) se registraron con espectrómetros de NMR Varian Unity/Inova 600 (600 MHz), Varian Unity/Inova 500 (500 MHz/125 MHz) o Varian Mercury 400 (400 MHz/100 MHz) NMR. Los desplazamientos químicos para los protones se indican en partes por millón (escala δ) y con referencia a protio residual en los disolventes de NMR (CHCl<sub>3</sub>: δ 7,26, C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>H: δ 7,15 D<sub>2</sub>HCO: δ 3,31, CDHCl<sub>2</sub>: δ 5,32, (CD<sub>2</sub>H)CD<sub>3</sub>SO: δ 2,49) Los desplazamientos químicos para carbono se indican en partes por millón (escala δ) y se hace referencia a las resonancias de carbono del disolvente (CDCl<sub>3</sub>: δ 77,0, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>: δ 128,0, CD<sub>3</sub>OD: δ 44,9, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: δ 53,8, (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO: δ 39,5). Los datos se representan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, br = ancho), integración, constante de acoplamiento en Hz y asignación. Los espectros de absorbancia infrarroja (IR) se obtuvieron usando un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1600 FT-IR con referencia a un estándar de poliestireno. Los datos se representan de la siguiente manera: frecuencia de la absorción (cm<sup>-1</sup>), intensidad de la absorción (s = fuerte, m = media, w = débil, br =ancha) y asignación (si corresponde). Las rotaciones ópticas se determinaron usando un polarímetro digital JASCO DIP-370 equipado con una fuente de lámpara de sodio. Los espectros de masas de alta resolución se obtuvieron en centros de espectrometría de masas de Harvard University (Harvard University Mass Spectrometry Facilities).

Síntesis de (-)-doxiciclina

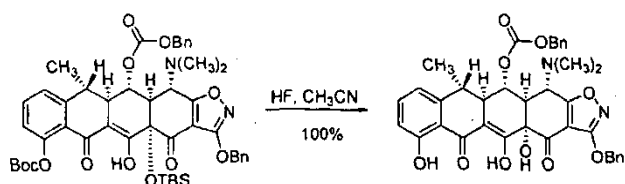
Etapa de ciclización:



Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,55 M, 155  $\mu$ l, 0,240 mmol, 5,1 equiv) se añadió a una disolución de *N,N,N',N'*-tetrametiletlenodiamina (39  $\mu$ l, 0,26 mmol, 5,5 equiv) y diisopropilamina (34  $\mu$ l, 0,25 mmol, 5,1 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó vigorosamente a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota y con una cánula una disolución de carbonato de 2-(fenoxicarbonil)-3-etilfenil-*t*-butilo (73,0 mg, 0,213 mmol, 4,5 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml). La mezcla de color rojo profundo resultante se agitó vigorosamente a  $-78^\circ\text{C}$  durante 75 min, luego se añadió una disolución de enona 8 (30,0 mg, 0,0474 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml) con cánula. La mezcla de color rojo ligero resultante se dejó calentar lentamente a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h. La disolución del producto enfriada con hielo se repartió luego entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 10 ml) y diclorometano (10 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con porciones de 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS [10  $\mu$ m, 250 x 10 mm, detección UV a 350 nm, volumen de inyección: 400  $\mu$ l (metanol), elución isocrática con metanol-agua (9:1), caudal: 3,5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 36-42 min se recogieron y concentraron, proporcionando el producto de adición pentacíclico descrito en forma diastereoméricamente pura (33,0 mg, 79%, un sólido amarillo ligero).

$R_f$  0,35 (1:4 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )  $\delta$  16,55 (br s, 1H, enol), 7,26 (d, 2H,  $J = 7,0$  Hz, *o*-ArH), 7,14 (d, 2H,  $J = 7,5$  Hz, ArH), 6,85-7,05 (m, 6H, ArH), 6,66-6,74 (m, 2H, ArH), 6,51 (dd, 1H,  $J = 9,0, 1,5$  Hz, ArH), 5,73 (br d, 1H,  $J = 4,0$  Hz,  $\text{BnOCO}_2\text{CH}$ ), 5,17 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCHH'Ph), 5,03 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCHH'Ph), 4,99 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCHH'Ph), 4,93 (d, 1H,  $J = 12,5$  Hz, OCHH'Ph), 3,58 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,35 (dd, 1H,  $J = 12,5, 4,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH}$ ), 2,99 (d, 1H,  $J = 11,5$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,56 (dq, 1H,  $J = 12,5, 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2,18 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,33 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,16 (d, 3H,  $J = 7,0$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 1,11 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 0,61 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ );  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  189,7, 186,3, 180,9, 178,4, 167,9, 154,7, 152,1, 150,8, 145,9, 136,1, 135,5, 133,9, 128,7, 128,6, 128,5, 127,3, 123,8, 122,7, 122,6, 108,9, 105,5, 83,0, 82,9, 74,8, 72,4, 69,2, 60,8, 52,7, 43,2, 38,4, 27,5, 26,6, 19,5, 16,3, -1,8, -2,7; FTIR (puro film),  $\text{cm}^{-1}$  2974 (w), 2933 (w), 2851 (w), 1760 (s, C=O), 1748 (s, C=O), 1723 (s, C=O), 1606 (m), 1513 (m), 1471 (m), 1370 (m), 1260 (s), 1232 (s), 1148 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{48}\text{H}_{56}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{Si})^+$  881,3681, encontrado 881,3684,

Etapa de desprotección 1:

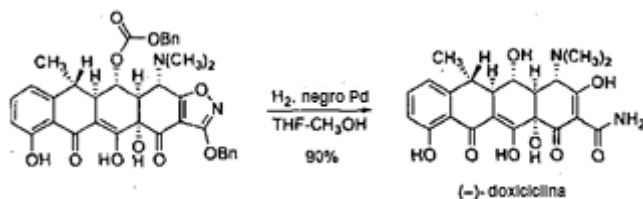


Se añadió ácido fluorhídrico acuoso concentrado (48% en peso, 1,2 ml) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del producto de adición pentacíclico purificado del experimento anterior (33,0 mg, 0,0375 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (7,0 ml) a  $23^\circ\text{C}$ . La mezcla resultante se agitó vigorosamente a  $23^\circ\text{C}$  durante 60 h, luego se vertió en agua (50 ml) que contenía hidrógenofosfato de dipotasio (7,0 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando el producto descrito en la forma de un aceite amarillo (25,0 mg, 100%). Este producto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

$R_f$  0,05 (1:4 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , bruto)  $\delta$  14,86 (br s, 1H, enol), 11,95 (s, 1H, fenol), 7,23 (d, 2H,  $J = 7,8$  Hz, *o*-ArH), 7,14 (d, 2H,  $J = 7,2$  Hz, *o*-ArH), 6,94-7,02 (m, 6H, ArH), 6,86 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 6,76 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 6,28 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 5,46 (dd, 1H,  $J = 3,6, 3,0$  Hz,  $\text{BnOCO}_2\text{CH}$ ), 5,12 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 5,04 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, OCHH'Ph), 4,92 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3,41 (d, 1H,  $J = 9,6$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,82 (dd, 1H,  $J = 9,6, 3,0$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,65 (dd, 1H,  $J = 13,2, 3,6$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH}$ ), 2,78 (dq,

1H,  $J = 13,2, 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,05 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,04 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>3</sub>CH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, bruto)  $\delta$  193,4, 186,2, 181,3, 172,3, 167,9, 163,3, 154,6, 145,8, 136,6, 135,8, 128,6, 128,4, 127,2, 116,8, 116,0, 115,6, 107,6, 104,7, 76,8, 73,9, 72,5, 69,5, 60,3, 48,7, 43,0, 41,8, 37,5, 15,3; FTIR (película pura), cm<sup>-1</sup> 3424 (m, OH), 3059, 3030, 2925, 2857, 1744 (s, C=O), 1713 (s, C=O), 1614 (s), 1582 (s), 1455 (s), 1252 (s); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para (C<sub>37</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>10</sub>+H)<sup>+</sup> 667,2292, encontrado 667,2300,

Etapa de desprotección 2:

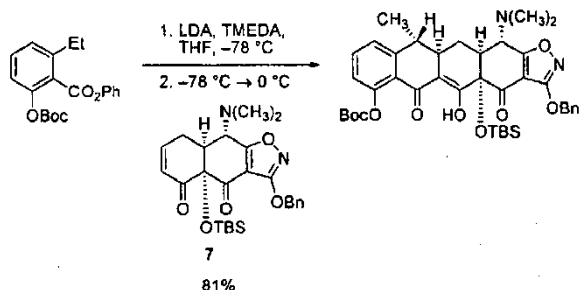


Se añadió negro de paladio (7,00 mg, 0,0657 mmol, 1,75 equiv) en una porción a una disolución del producto del procedimiento anterior (25,0 mg, 0,0375 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano-metanol (1:1, 2,0 ml) a 23 °C. Se introdujo una atmósfera de hidrógeno vaciando brevemente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). Se observó inicialmente que el catalizador de paladio era una dispersión final, pero se agregó en terrones al cabo de 5 min. La mezcla heterogénea amarilla se agitó a 23 °C durante 2 h, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerex DVB (10  $\mu$ m, 250 x 10 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: metanol-HCl ac. 0,005 N (1:4), disolvente B: acetonitrilo, volumen de inyección: 400  $\mu$ l (disolvente A que contenía 10 mg de ácido oxálico), elución isocrática con 5% B durante 2 min, luego elución en gradiente con 5→50% B durante 20 min, caudal: 4,0 ml/min]. Las fracciones eluidas a 12-17 min se recogieron y concentraron, proporcionando hidrocloreto de (-)-doxiciclina en la forma de un polvo amarillo (16,2 mg, 90%), que fue idéntico al hidrocloreto de (-)-doxiciclina natural [HPLC de fase inversa (co-inyección), <sup>1</sup>H NMR (incluida la medición de una mezcla de doxiciclina sintética y natural), <sup>13</sup>C NMR, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub>, UV]. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreto)  $\delta$  7,47 (t, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 6,93 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 6,83 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz, ArH), 4,40 (s, 1H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH), 3,53 (dd, 1H,  $J = 12,0, 8,4$  Hz, CHOH), 2,95 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>'), 2,88 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>'), 2,80 (d, 1H,  $J = 12,0$  Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,74 (dq, 1H,  $J = 12,6, 6,6$  Hz, CH<sub>3</sub>CH), 2,58 (dd, 1H,  $J = 12,6, 8,4$  Hz, CH<sub>3</sub>CHCH), 1,55 (d, 3H,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>3</sub>CHCH); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  195,3, 188,2, 173,8, 172,1, 163,2, 149,0, 137,7, 117,1, 116,9, 116,6, 108,4, 96,0, 74,5, 69,8, 66,9, 47,5, 43,4, 43,0, 41,9, 40,0, 16,3; UV máx (HCL metanólico 0,01 M), nm 218, 267, 350; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -109° (c = 0,16 en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para (C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>+H)<sup>+</sup> 445,1611, encontrado 445,1603,

Los valores de la bibliografía (The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, 12<sup>a</sup> ed. Budavari, S.; O'Neal, M. J.; Smith, A.; Heckelman, P. E.; Kinneary, J. F., Eds.; Merck & Co.: Whitehouse Station, NJ, 1996; registro 3496.): UV máx (HCl metanólico 0,01 M), nm 267, 351; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -110° (c = 1 en HCl metanólico 0,01 M).

Síntesis de (-)-6-desoxitetraciclina

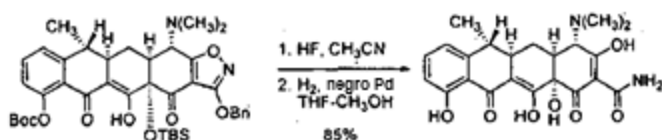
Etapa de ciclización:



Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,65 M, 75  $\mu$ l, 0,12 mmol, 3,9 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (17  $\mu$ l, 0,12 mmol, 3,9 equiv) y *N,N,N',N'*-tetrametiletenodiamina (19  $\mu$ l, 0,13 mmol, 4,1 equiv) en tetrahidrofurano (1 ml) a -78 °C. La disolución resultante se agitó a -78 °C durante 30 min, tras lo cual se añadió una disolución de carbonato de 2-(fenoxycarbonil)-3-etilfenil *t*-butilo (31,8 mg, 0,093 mmol, 3,0 equiv) en tetrahidrofurano (250  $\mu$ l) gota a gota y con jeringa. La mezcla de color rojo profundo resultante se agitó a -78 °C durante 90 min, luego se añadió una disolución de enona 7 (15,0 mg, 0,031 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (250  $\mu$ l) gota a gota y con jeringa. La mezcla de color rojo profundo resultante se dejó calentar lentamente a 0 °C durante 3 h. El producto enfriado con hielo se repartió luego entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 15 ml) y

diclorometano (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 15 ml de diclorometano: Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS [5  $\mu$ m, 250 x 10 mm, detección UV a 350 nm, volumen de inyección: 500  $\mu$ l (metanol), elución isocrática con metanol-agua (89:11), caudal: 3,5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 39-60 min se recogieron y concentraron, proporcionando el producto de adición pentacíclico en la forma diastereoméricamente pura (18,5 mg, 81%, una espuma de color amarillo ligero).  $R_f$  0,37 (2:8 tetrahidrofurano-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (s, 1H, 16,24, enol-OH), 7,55-7,50 (m, 3H, ArH), 7,40-7,35 (m, 4H, ArH), 7,10 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 5,39-5,34 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 3,92 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,81-2,71 (m, 2H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3\text{CHCH}$ ), 2,55 (dd, 1H,  $J = 10,7$ , 5,7 Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,48 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,40 (d, 1H,  $J = 14,7$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,31 (ddd, 1H,  $J = 14,7$ , 9,3, 5,7,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,56 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1,55 (s, 9H, Boc), 0,84 (s, 9H, TBS), 0,27 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187,4, 183,1, 182,8, 181,6, 167,6, 151,7, 150,2, 147,4, 135,0, 134,0, 128,5, 128,5, 123,4, 123,0, 122,4, 108,3, 107,4, 94,8, 83,9, 81,5, 72,5, 61,5, 46,4, 41,9, 39,5, 34,9, 27,7, 26,0, 20,7, 19,0, 16,0, -2,6, -3,7; FTIR (puro film),  $\text{cm}^{-1}$  2923 (m), 2841 (m), 1759 (s, C=O), 1718 (s, C=O), 1605 (s), 1508 (s), 1467 (m), 1456 (m), 1369 (m), 1277 (s), 1262 (m), 1231 (s), 1144 (s), 1005 (w); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_9\text{Si}+\text{H})^+$  731,3364, encontrado 731,3370,

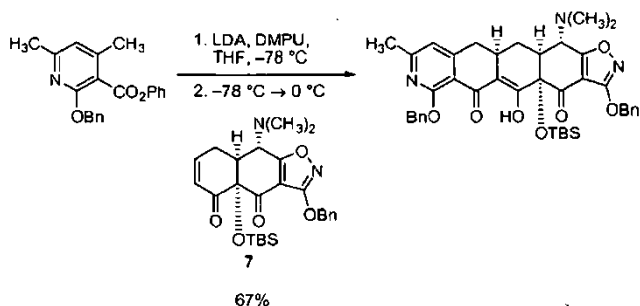
Desprotección:



Se añadió una disolución acuosa concentrada de ácido fluorhídrico (48% en peso, 0,6 ml) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del producto de adición pentacíclico purificado del experimento anterior (15,0 mg, 0,0205 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (3,5 ml) a 23  $^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a 23  $^{\circ}\text{C}$  durante 55 h, luego se vertió en agua (20 ml) que contenía hidrógenofosfato de dipotasio (4,0 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo ligero. El residuo se disolvió en metanol-tetrahidrofurano (1:1,2 ml) y a la disolución resultante se le añadió negro de paladio (7,6 mg, 0,071 mmol, 3,5 equiv) en una porción. Se introdujo una atmósfera de gas hidrógeno vaciando rápidamente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla amarilla se agitó a 23  $^{\circ}\text{C}$  durante 2 h, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo (10 mg). El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerx DVB [10  $\mu$ m, 250 x 10 mm, detección UV a 365 nm, disolvente A: metanol-HCl 0,02 N (1:4), disolvente B: acetonitrilo, volumen de inyección: 400  $\mu$ l (metanol que contenía 10 mg ácido oxálico), elución isocrática con 18% B durante 15 min, luego elución en gradiente con 18 $\rightarrow$ 60% B en 15 min, caudal: 5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 17,5-22,5 min se recogieron y concentraron, proporcionando hidrocloreto de 6-desoxitetraciclina en la forma de un polvo amarillo (8,1 mg, 85%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , hidrocloreto)  $\delta$  7,49 (t, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 6,95 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 6,84 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 4,09 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,03 (br s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,97 (br s, 3H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,90 (br d, 1H,  $J = 12,7$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,67 (ddd, 1H,  $J = 12,7$ , 12,7, 5,2 Hz,  $\text{CH}_3\text{CHCH}$ ), 2,61-2,56 (m, 1H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ), 2,30 (ddd, 1H,  $J = 13,7$ , 5,2, 2,9 Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,54 (ddd, 1H,  $J = 13,7$ , 12,7, 12,7 Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,38 (d, 3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3\text{CH}$ ); UV máx (HCl metanólico 0,01 M), nm 269, 353;  $[\alpha]_D = -142^{\circ}$  ( $c = 0,20$  en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7+\text{H})^+$  429,1662, encontrado 429,1660,

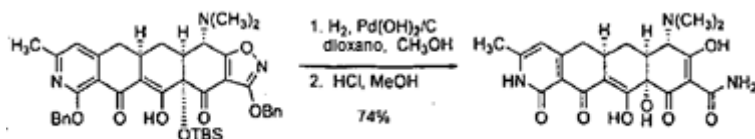
Síntesis de referencia de un análogo de piridona del anillo (-)-D de tetraciclina

Etapas de ciclización:



Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,67 M, 80  $\mu$ l, 0,13 mmol, 4,3 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (20  $\mu$ l, 0,14 mmol, 4,6 equiv) en tetrahidrofurano (2,5 ml) a  $-78$  °C. La disolución resultante se dejó calentar a  $0$  °C durante 15 min. Se añadió *N,N'*-dimetilpropilenoourea (17  $\mu$ l, 0,14 mmol, 4,5 equiv) y la disolución resultante se enfrió hasta  $-78$  °C. Una disolución de 2-(benciloxi)-4,6-dimetilpiridina-3-carboxilato de fenilo (31,0 mg, 0,0930 mmol, 2,99 equiv) en tetrahidrofurano (250  $\mu$ l) se añadió luego con jeringa a la disolución de reacción enfriada. La disolución amarilla resultante se agitó durante 5 min a  $-78$  °C, luego se añadió una disolución de enona 7 (15,0 mg, 0,0311 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (250  $\mu$ l) con jeringa. La mezcla de color rojo profundo resultante se dejó calentar a  $0$  °C durante 4 h. Se añadió ácido acético (40  $\mu$ l) a la mezcla de color rojo profundo a  $0$  °C. La disolución del producto enfriado con hielo se repartió luego entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 15 ml) y diclorometano (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 15 ml de diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron y luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS [5  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, volumen de inyección: 500  $\mu$ l DMSO, elución en gradiente con 92 $\rightarrow$ 100% B en 30 min, caudal: 3,5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 21-29 min se recogieron y concentraron, proporcionando el producto de adición pentacíclico ilustrado en forma diastereoméricamente pura (15,0 mg, 67%, un sólido de color amarillo).  $R_f$  0,55 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  16,05 (s, 1H, enol-OH), 7,52-7,26 (m, 10H, ArH), 6,66 (s, 1H, pir-H), 5,57 (d, 1H,  $J = 12,7$  Hz, OCHH'Ph), 5,43 (d,  $J = 12,7$  Hz, 1H, OCHH'Ph), 5,33-5,28 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 3,99 (d, 2H,  $J = 10,5$  Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,04-3,00 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,84 (dd, 1H,  $J = 16,1$ , 4,9 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,74 (dd, 1H,  $J = 16,1$ , 16,1 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,53 (dd, 1H,  $J = 10,5$ , 3,9 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,51-2,43 (m, 10H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Ar-CH<sub>3</sub>, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,07 (d, 1H,  $J = 14,2$  Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,82 (s, 9H, TBS), 0,22 (s, 3H, TBS), 0,10 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  187,9, 185,2, 182,5, 178,8, 167,9, 161,9, 161,8, 154,8, 137,9, 135,6, 129,1, 129,0, 129,0, 128,7, 127,9, 127,9, 116,4, 111,6, 108,6, 107,5, 82,0, 73,0, 68,1, 61,7, 46,9, 42,0, 39,2, 28,6, 26,1, 24,6, 23,0, 19,3, -2,4, -3,5; FTIR (película pura),  $\text{cm}^{-1}$  2939 (m), 2857 (w), 1720 (s, C=O), 1593 (s), 1510 (s), 1469 (m), 1449 (m), 1326 (s), 1254 (m), 1187 (w), 1157 (m), 1090 (m), 1064 (m), 1007 (m); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{Si}+\text{H})^+$  722,3262, encontrado 722,3261,

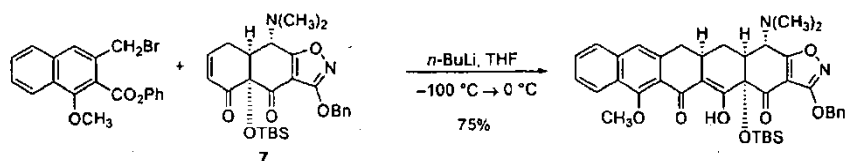
Desprotección:



Se añadió catalizador de Pearlman (10 mg, 0,0094 mmol, 0,68 equiv) a una disolución del producto de adición pentacíclico purificado del experimento anterior (10 mg, 0,014 mmol, 1 equiv) en dioxano-metanol (1:1, 10 ml) a  $23$  °C. Se introdujo una atmósfera de gas hidrógeno vaciando rápidamente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). Se observó que la mezcla de reacción formaba un color verde al cabo de 10 min. Después de agitar a  $23$  °C durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de algodón y el filtrado se concentró. El residuo amarillo oleoso se disolvió en metanol (10 ml) y a la disolución resultante se le añadió disolución acuosa de ácido clorhídrico concentrado (37% en peso, 100  $\mu$ l) a  $23$  °C. La mezcla de reacción se agitó a  $23$  °C durante 3 h, luego se concentró. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerex DVB [10  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, detección UV a 365 nm, disolvente A: ácido clorhídrico acuoso 0,01 N, disolvente B: acetonitrilo, volumen de inyección: 500  $\mu$ l (metanol que contenía 30 mg de ácido oxálico), gradiente lineal con 0 $\rightarrow$ 20% B en 40 min, caudal: 4 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 20-29 min se recogieron y concentraron, proporcionando el hidrocloreto de piridona del anillo D en la forma de un polvo amarillo (4,8 mg, 74%).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , hidrocloreto)  $\delta$  6,37 (s, 1H, ArH), 4,06 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,05-2,95 (m, 8H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,79 (dd, 1H,  $J = 16,1$ , 3,9 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,55 (dd, 1H,  $J = 16,1$ , 16,1 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,40 (s, 3H, Ar-CH<sub>3</sub>), 2,18 (br. d, 1H,  $J = 12,7$  Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,59 (ddd, 1H,  $J = 12,7$ , 12,7, 12,7 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ )  $\delta$  187,3, 183,5, 177,8, 172,1, 160,6, 159,8, 153,3, 115,3, 107,2, 106,9, 95,6, 74,2, 68,4, 41,5, 35,7, 34,5, 33,9, 31,0, 19,2; UV máx (HCl 0,01 M metanólico), nm 267, 370;  $[\alpha]_D = -146^\circ$  ( $c = 0,43$  en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_7+\text{H})^+$  430,1614, encontrado 430,1607,

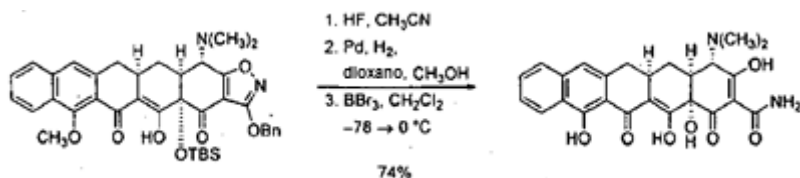
Síntesis de una (-)-pentaciclina

Etapas de ciclización:



Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (2,65 M, 107  $\mu$ l, 0,284 mmol, 4,03 equiv) se añadió a una disolución de 3-(bromometil)-1-metoxinaftaleno-2-carboxilato de fenilo (105 mg, 0,283 mmol, 4,02 equiv) y enona 7 (34,0 mg, 0,0705 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (2,80 ml) a -100 °C. La mezcla de reacción de color rojo ligero resultante se dejó calentar a 0 °C durante 70 min. El producto enfriado con hielo se repartió luego entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 15 ml) y diclorometano (15 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con dos porciones de 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró, y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS [10  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, dos inyecciones separadas (750  $\mu$ l cada una, acetonitrilo), elución isocrática con 94% B durante 20 min seguida de una elución en gradiente lineal con 94 $\rightarrow$ 100% B durante 20 min, caudal: 3,5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 24-38 min se recogieron y concentraron, proporcionando el producto de adición hexacíclico en la forma diastereoméricamente pura (36,1 mg, 75%, un sólido blanco).  $R_f$  0,37 (3:7 acetato de etilo-hexanos);  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,25 (s, 1H, enol-OH), 8,30 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, ArH), 7,75 (d, 1H,  $J = 7,8$  Hz, ArH), 7,59-7,34 (m, 7H, ArH), 7,26 (s, 1H, ArH), 5,38 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4,02 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,99 (d, 1H,  $J = 10,7$  Hz,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,08-3,05 (m, 2H,  $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,95-2,90 (m, 1H,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,58 (dd, 1H,  $J = 10,7, 5,9$  Hz,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,51 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,50-2,48 (m, 1H,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,20-2,14 (m, 1H,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 0,82 (s, 9H, TBS), 0,29 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS);  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  187,9, 184,1, 183,0, 182,0, 167,8, 159,2, 137,5, 136,7, 135,3, 129,5, 128,8, 128,7, 128,5, 127,5, 126,4, 124,2, 121,8, 119,5, 108,7, 108,7, 82,4, 72,8, 63,8, 61,6, 46,8, 42,1, 40,7, 29,3, 26,2, 23,1, 19,3, -2,2, -3,5; FTIR (puro film),  $\text{cm}^{-1}$  2934 (m), 2852 (m), 1718 (s, C=O), 1610 (s), 1513 (s), 1472 (m), 1452 (m), 1369 (m), 1339 (w), 1293 (m), 1252 (m), 1190 (w), 1159 (m), 1067 (m), 1026 (w), 1011 (w); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para  $(\text{C}_{39}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_7\text{Si}+\text{H})^+$  681,2996, encontrado 681,2985,

Desprotección:

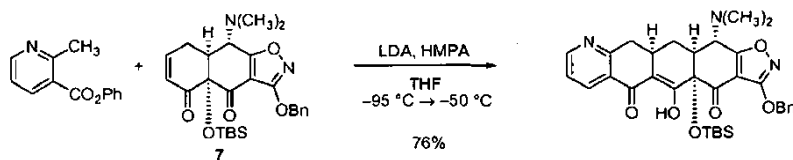


Se añadió disolución acuosa de ácido fluorhídrico concentrado (48% en peso, 1,0 ml) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del producto de adición hexacíclico purificado del experimento anterior (24,0 mg, 0,035, 1 equiv) en acetonitrilo (9,0 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 22 h, luego se vertió en agua (50 ml) que contenía hidrógenofosfato de dipotasio (12,0 g). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (3  $\times$  50 ml). Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El residuo se disolvió en metanol-dioxano (1: 1,5 ml) y a la disolución resultante se le añadió negro de paladio (10,0 mg, 0,0940 mmol, 2,67 equiv) en una porción. Se introdujo una atmósfera de gas hidrógeno vaciando rápidamente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla amarilla se agitó a 23 °C durante 4 h, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El residuo se disolvió en diclorometano (4,5 ml) y a la disolución resultante se le añadió una disolución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 0,5 ml, 14 equiv) a -78 °C. La mezcla roja oscura se agitó a -78 °C durante 15 min, luego a 23 °C durante 3,5 h. Se añadió metanol (20 ml) y la disolución amarilla resultante se agitó a 23 °C durante 1 h. La disolución se concentró, proporcionando un aceite amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerex DVB [7  $\mu$ m, 150  $\times$  21,2 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: HCl 0,01 N, disolvente B: acetonitrilo, volumen de inyección: 500  $\mu$ l (metanol que contiene 10 mg de ácido oxálico), elución en gradiente con 25 $\rightarrow$ 50% B durante 60 min, caudal: 6 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 30-35 min se recogieron y concentraron, proporcionando el hidrocloreto de pentaciclina en la forma de un polvo amarillo (13,1 mg, 74%).  $^1\text{H NMR}$  (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , hidrocloreto)  $\delta$  8,36 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, ArH), 7,74 (d, 1H,  $J = 7,7$  Hz, ArH), 7,64 (dd, 1H,  $J = 7,7, 7,7$  Hz, ArH), 7,50 (dd, 1H,  $J = 7,7, 7,7$  Hz, ArH), 7,1 (s, 1H, ArH), 4,10 (s, 1H,  $\text{CHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 3,13-2,97 (m, 9H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,67 (dd, 1H,  $J = 14,3, 14,3$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCH}_2\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 2,22 (ddd, 1H,  $J = 13,6, 4,9, 2,9$  Hz,  $\text{CHH}'\text{CHCHN}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,64 (ddd, 1H,  $J = 13,6, 13,6,$

13,6 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); UV max (HCl metanólico 0,01 M), nm 268, 345, 402; [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = -113° (c = 0,18 en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>+H)<sup>+</sup> 465,1662, encontrado 465,1656,

Síntesis de referencia de (-)-7-aza-10-desoxisanciclina

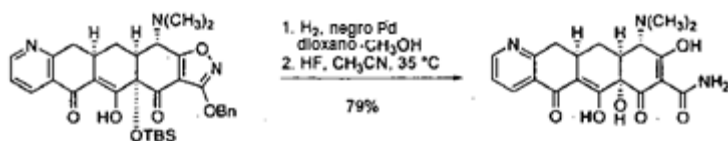
Etapa de ciclización:



Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (2,65 M, 33,0  $\mu$ l, 0,0945 mmol, 5,00 equiv) se añadió a una disolución de diisopropilamina (13,2  $\mu$ l, 0,0945 mmol, 5,00 equiv) en tetrahidrofurano (0,750 ml) a -78 °C. La disolución resultante se calentó brevemente en un baño de hielo (10 min), luego se enfrió a -78 °C. Se añadió hexametildisfosforamida (33,0  $\mu$ l, 0,189 mmol, 10,0 equiv), produciendo una disolución incolora, y esta disolución se transfirió luego (fría) gota a gota mediante una cánula a una disolución que contenía 2-metilpiridina-3-carboxilato de fenilo (16,0 mg, 0,0755 mmol, 4,00 equiv) y enona 7 (9,1 mg, 0,019 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (0,750 ml) a -95 °C, formando una mezcla de color rojo ligero. La disolución de reacción se dejó calentar a -50 °C durante 50 min. La disolución del producto se repartió luego entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 10 ml) y diclorometano (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con tres porciones de 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS [10  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, volumen de inyección: 500  $\mu$ l (metanol), elución en gradiente de 85 $\rightarrow$ 100% B durante 30 min, caudal: 3,5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 21-27 min se recogieron y concentraron proporcionando el producto de adición pentacíclico en forma diastereoméricamente pura (8,6 mg, 76%, un sólido blanco).

R<sub>f</sub> 0,07 (3:7 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  15,21 (s, 1H, enol), 8,63 (d, 1H, *J* = 4,5 Hz, pir-H), 8,19 (d, 1H, *J* = 7,5 Hz, pir-H), 7,54-7,43 (m, 5H, ArH), 7,34 (d, 1H, *J* = 4,5, 7,5 Hz, pir-H), 5,36 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 5,33 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, OCHH'Ph), 4,03 (d, 1H, *J* = 10,7 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,36-3,31 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,23 (dd, 1H, *J* = 16,3, 5,6 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,99 (dd, 1H, *J* = 16,3, 16,3 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,63 (ddd, 1H, *J* = 1,6, 4,4, 10,7 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,54-2,48 (m, 7H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,19 (dd, 1H, *J* = 1,6, 14,5 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,87 (s, 9H, TBS), 0,26 (s, 3H, TBS), 0,13 (s, 3H, TBS); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\delta$  187,7, 183,5, 182,6, 182,2, 167,9, 161,2, 153,4, 137,6, 134,1, 129,2, 129,1, 129,1, 126,8, 123,0, 108,7, 106,9, 82,2, 73,0, 61,8, 47,0, 42,1, 41,4, 30,1, 28,4, 26,1, 23,2, 19,3, -2,4, -3,5; HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>33</sub>H<sub>39</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si+H)<sup>+</sup> 602,2686, encontrado 602,2686,

Desprotección:

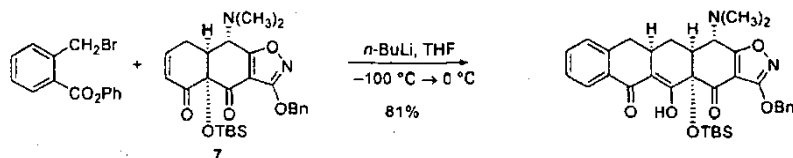


Se añadió negro de paladio (3,0 mg, 0,028 mmol, 2,6 equiv) en una porción a una disolución del producto de adición pentacíclico purificado del experimento anterior (6,5 mg, 0,011 mmol, 1 equiv) en dioxano-metanol (7:2, 9,0 ml) a 23 °C. Se introdujo una atmósfera de hidrógeno vaciando rápidamente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla verde resultante se agitó a 23 °C durante 7 horas, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un aceite amarillo (7,0 mg). El residuo se disolvió en acetonitrilo (4,5 ml), se transfirió a un recipiente de reacción de polipropileno y se añadió una disolución acuosa de ácido fluorhídrico concentrado (48% en peso, 0,5 ml) a la disolución resultante a 23 °C. La mezcla de reacción se calentó a 35 °C durante 27 horas. Se inactivó el exceso de ácido fluorhídrico por adición de metoxitrimetilsilano (3,5 ml, 25 mmol). La mezcla de reacción se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerx DVB [10  $\mu$ m, 250  $\times$  10 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,5% en agua, disolvente B: ácido trifluoroacético al 0,5% en metanol-acetonitrilo (1:1), volumen de inyección: 500  $\mu$ l (metanol), elución en gradiente con 0 $\rightarrow$ 20% B durante 40 min, caudal: 4 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 35-45 min se recogieron y concentraron para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en HCl metanólico (1,0 ml, 0,10 M) y se concentró, proporcionando hidrocloreuro de 7-aza-10-desoxisanciclina como un polvo amarillo (3,7 mg, 79%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreuro)  $\delta$  8,79-8,77 (m, 2H, pir-H) 7,91 (dd, 1H, *J* = 6,8, 6,8 Hz, pir-H), 4,12 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,41-3,22 (m, 2H, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,11-3,00 (m, 8H, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,34 (ddd, 1H, *J* = 12,9, 4,4, 2,4 Hz,

CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 1,77 (ddd, 1H, *J* = 12,9, 12,9, 12,9 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); UV max (HCl metanólico 0,01 M), nm 264, 345; [α]<sub>D</sub> = -154° (*c* = 0,15 en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>+H)<sup>+</sup> 400,1508, encontrado 400,1504,

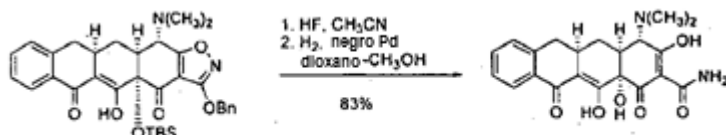
Síntesis de (-)-10-desoxisanciclina

5 Etapas de ciclización:



Una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (2,65 M, 59 μl, 0,16 mmol, 4,0 equiv) se añadió a una disolución de 2-(bromometil)benzoato de fenilo (45,6 mg, 0,157 mmol, 3,97 equiv) y enona 7 (19,0 mg, 0,0394 mmol, 1 equiv) en tetrahidrofurano (1,57 ml) a -100 °C. La disolución de color rojo claro resultante se dejó calentar a 0 °C durante 30 min. La disolución del producto enfriado con hielo se repartió luego entre disolución acuosa de tampón de fosfato de potasio (pH 7,0, 0,2 M, 5 ml) y diclorometano (25 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo adicionalmente con otra porción de 15 ml de diclorometano. Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Coulter Ultrasphere ODS [10 μm, 250 × 10 mm, disolvente A: agua, disolvente B: metanol, volumen de inyección: 1,0 ml (metanol), elución en gradiente con 85→100% B durante 30 min, detección UV a 350 nm, caudal: 3,5 ml/min]. Las fracciones que se eluyeron a 25-30 min se recogieron y concentraron, proporcionando el producto de adición pentacíclico en forma diastereoméricamente pura (19,2 mg, 81%, un sólido blanco).  
 R<sub>f</sub> 0,46 (3:7 acetato de etilo-hexanos); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 15,53 (s, 1H, enol), 7,94 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, ArH), 7,54 - 7,28 (m, 8H, ArH, OCH<sub>2</sub>ArH), 5,37-5,34 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,05 (d, 1H, *J* = 10,7 Hz, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,24-3,18 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,99 (dd, 1H, *J* = 15,5, 5,6 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,88 (dd, 1H, *J* = 15,5, 15,5 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,61 (dd, 1H, *J* = 4,4, 10,7 Hz, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,54-2,44 (m, 7H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,14 (d, 1H, *J* = 14,3 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0,86 (s, 9H, TBS), 0,25 (s, 3H, TBS), 0,12 (s, 3H, TBS); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 187,8, 183,0, 182,8, 182,4, 167,7, 141,7, 135,4, 133,4, 130,9, 129,0, 128,9, 128,9, 128,1, 127,5, 126,5, 108,5, 106,8, 82,1, 72,8, 61,5, 58,5, 46,9, 41,9, 38,6, 29,0, 25,9, 23,1, 19,1, -2,6, -3,7; HRMS (ES) *m/z* calc. para (C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>Si+H)<sup>+</sup> 601,2734, encontrado 601,2730,

Desprotecciones:



Se añadió disolución acuosa de ácido fluorhídrico concentrado (48% en peso, 1,1 ml) a un recipiente de reacción de polipropileno que contenía una disolución del producto de adición pentacíclico del experimento anterior (15,1 mg, 0,0251 mmol, 1 equiv) en acetonitrilo (10 ml) a 23 °C. La disolución resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante 12 h, luego se vertió en agua (50 ml) que contenía hidrógenofosfato de dipotasio (4,7 g) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 × 25 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró y el filtrado se concentró, proporcionando un sólido amarillo (12,2 mg, 99%). El residuo se disolvió en metanol-dioxano (1:1, 3,0 ml) y se añadió negro de paladio (6,5 mg, 0,061 mmol, 2,4 equiv) a la disolución resultante en una porción. Se introdujo una atmósfera de hidrógeno vaciando rápidamente el matraz, luego lavando con hidrógeno puro (1 atm). La mezcla amarilla ligera resultante se agitó a 23 °C durante 20 min, luego se filtró a través de un tapón de algodón. El filtrado se concentró, proporcionando un sólido amarillo. El producto se purificó por HPLC preparatoria en una columna Phenomenex Polymerx DVB [10 μm, 250 × 10 mm, detección UV a 350 nm, disolvente A: HCl 0,01 N, disolvente B: acetonitrilo, volumen de inyección: 1,0 ml (metanol que contenía 10 mg de ácido oxálico), elución en gradiente con 5→50% B durante 30 min, caudal: 5 ml/min]. Las fracciones eluidas a 16-22 min se recogieron y concentraron, proporcionando hidrocloreuro de 10-desoxisanciclina en la forma de un polvo blanco (9,1 mg, 83%).  
<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD, hidrocloreuro) δ 7,96 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH) 7,51 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,39 (dd, 1H, *J* = 7,3, 7,3 Hz, ArH), 7,30 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, ArH), 4,04 (s, 1H, CHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,31-2,99 (m, 8H, CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,87 (dd, 1H, *J* = 15,4, 4,3 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,61 (dd, 1H, *J* = 15,4, 15,4 Hz, CHH'CHCH<sub>2</sub>CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2,21 (ddd, *J* = 12,8, 5,0, 2,5 Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,66



(ddd, 1H,  $J = 12,8, 12,8, 12,8$  Hz, CHH'CHCHN(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); UV max (HCl metanólico 0,01 M), nm 264, 348;  $[\alpha]_D = -147^\circ$  (c = 0,15 en HCl metanólico 0,01 M); HRMS (ES)  $m/z$  calc. para (C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>+H)<sup>+</sup> 399,1556, encontrado 399,1554,

Ensayos biológicos.

5 La actividad antibacteriana de células enteras se determinó de acuerdo con los métodos recomendados por el NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards. 2002, *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard-quinta edición*. Documento del NCCLS, M100-S12, National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, PA.; incorporado a la presente memoria por referencia). Los compuestos de ensayo se disolvieron en sulfóxido de dimetilo (DMSO) y las disoluciones resultantes se diluyeron en agua (1:10) para producir disoluciones madre con una concentración final de 256 µg del análogo de tetraciclina por ml. En una placa de microtitulación de 96 pocillos, se diluyeron alícuotas de 50 µl de disoluciones madre en serie en un caldo Mueller-Hinton (MHB; Becton-Dickinson, Cockeysville, MD) ajustado con cationes. Los organismos de ensayo (alícuotas de 50 µl de disoluciones ~5 × 10<sup>-5</sup> CFU/ml) se añadieron luego a los pocillos adecuados de la placa de microtitulación. Las placas inoculadas se incubaron aeróbicamente a 35 °C durante 18-24 h. La MIC fue la concentración más baja del compuesto que se determinó que inhibe el crecimiento visible. Se examinaron cinco cepas bacterianas grampositivas y cinco gramnegativas en ensayos de concentración inhibidora mínima (MIC). Las cepas grampositivas fueron *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ACH-0016, *Staphylococcus haemolyticus* ACH-0013, *Enterococcus faecalis* ATCC 700802 (una cepa de enterococo resistente a la vancomicina o VRE) y *Staphylococcus aureus* ATCC 700699 (que porta el gen de resistencia a *tetM*). Las cepas gramnegativas fueron *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883, *E. coli* ATCC 25922, *E. coli* ACH-0095 (resistente a múltiples antibióticos) y *E. coli* ATCC 53868::pBR322 (que contiene un plásmido que codifica resistencia a tetraciclina). Estas cepas se enumeran nuevamente a continuación, junto con ciertos otros detalles de sus orígenes y resistencia conocida a antibióticos.

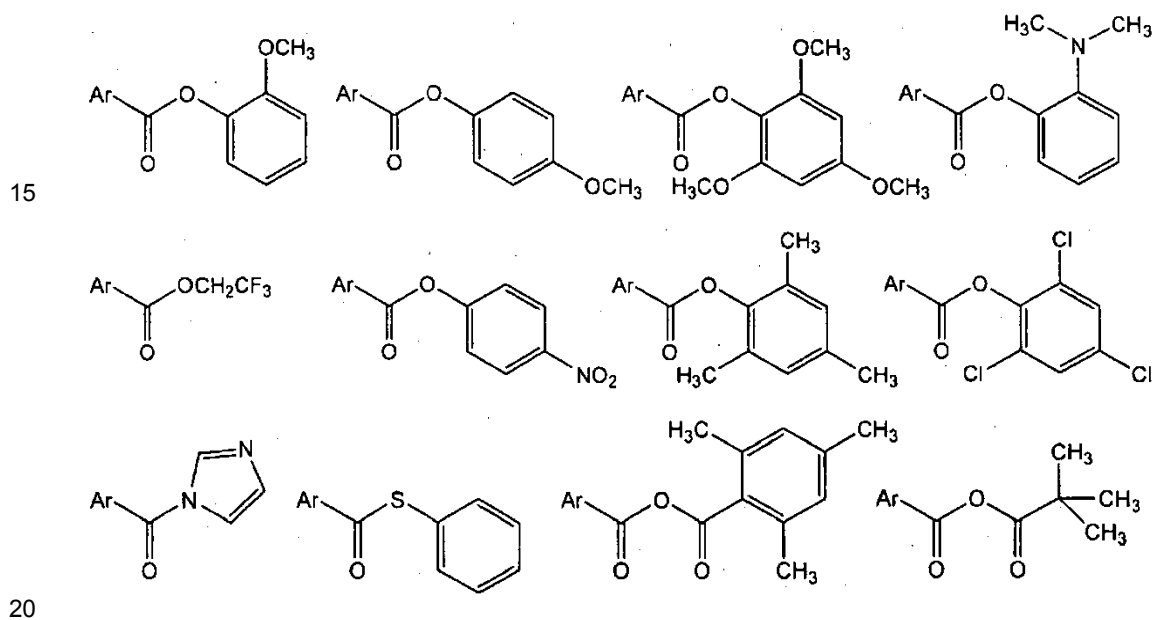
Cepas bacterianas

Organismos grampositivos:			
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC	29213	Cepa QC para ensayos de MIC
<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC	700699	Cepas clínicas resistentes a meticilina y tetraciclina con resistencia intermedia a vancomicina
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	ACH-	0018	Cepa clínica (banco de cepas Achillion)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	ACH-	0013	Cepa clínica (banco de cepas Achillion)
<i>Enterococcus faecalis</i>	ATCC	700802	Cepa clínica resistente a vancomicina
Organismos gramnegativos:			
<i>E. coli</i>	ATCC	25922	Cepa QC para ensayos de MIC
<i>E. coli</i>	ATCC	53868::pBR322	Cepa de laboratorio que porta un plásmido con un marcador resistente a tetraciclina
<i>E. coli</i>	ACH-	0095	Cepa clínica de resistencia múltiple (banco de cepas Achillion)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ATCC	13883	Cepa QC para ensayos de MIC
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	ATCC	27853	Cepa QC para ensayos de MIC

ATCC = American Type Culture Collection, Manassas, VA

### Ejemplo 8-Rutas alternativas a los análogos de tetraciclina

Muchos de los estudios anteriormente descritos demuestran la generación del precursor del anillo D carbaniónico por metalización de ésteres fenilo de derivados de *o*-toluato. Estas reacciones de autocondensación a veces requieren el uso de hasta 4-5 equivalentes de un precursor del anillo D determinado. La presencia de un sustituyente que retira electrones en el  $\alpha$ -carbono mejora en gran medida la eficiencia de la metalación y el acoplamiento descritos en el Ejemplo 7 y en otras partes del presente documento. Se ha descubierto que el intercambio de litio-halógeno de los bromuros bencílicos realizado *in situ* en presencia del electrófilo AB proporciona productos de acoplamiento en los que la metalación bencílica falla (véase el Ejemplo 7). Estos bromuros bencílicos pueden prepararse con eficiencias sorprendentes (rendimientos casi cuantitativos) y son sorprendentemente estables. Los desarrollos pueden conducir a una reacción de acoplamiento que podría ser conductible en una escala de múltiples kilos. Muchos sustituyentes fenil éster diferentes (véase a continuación) se pueden usar para optimizar una reacción de acoplamiento.



El grupo óptimo para la metalación bencílica, no obstante, puede no ser el mismo que el grupo óptimo para el intercambio de litio-halógeno. Además, para el proceso de intercambio de litio-halógeno, además de la modificación del éster, se pueden usar otros reactivos de metales que incluyen, aunque sin limitarse a ello, otros reactivos de alquil-litio (p. ej., fenil-litio, mesil-litio), reactivos de Grignard (p. ej., cloruro de *iso*-propilmagnesio) y sistemas basados en zinc. Los acoplamientos de tipo Barbier se explorarán usando una diversidad de metales de valencia cero para acoplamiento.

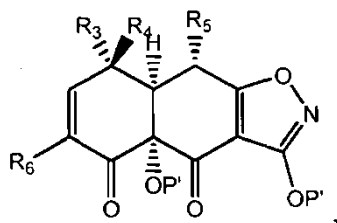
Los precursores del anillo AB pueden también prepararse por rutas alternativas. El recuento de etapas para la síntesis de la mayoría de los análogos de 6-desoxitetraciclina es 14 a partir de ácido benzoico. Once de estas 14 etapas están dedicadas a la síntesis del precursor del anillo AB. Cualquier mejora en la longitud o la eficiencia de la ruta a estos precursores del anillo AB tendrá un impacto sustancial en la síntesis en general. Las síntesis alternativas de los precursores del anillo AB se muestran en las Figuras 22 y 23. Entre las estrategias para las secuencias de cierre del anillo A alternativas están las adiciones Michael intramoleculares, los procedimientos mediados por paladio y los cierres inducidos por iones de iminio. Los reactivos de yodo hipervalentes también se pueden utilizar en lugar de dihidroxilación microbiana en la síntesis de los precursores del anillo AB como se muestra en la Figura 23,

### Otras realizaciones

La anterior ha sido una descripción de ciertas realizaciones preferidas y no limitativas de la invención. Los expertos en la técnica apreciarán que se pueden realizar diversos cambios y modificaciones a esta descripción sin desviarse del espíritu o alcance de la presente invención, como se define en las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula:



5 o su sal o tautómero,

10 en donde  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio;

15  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio;

20  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi; o heteroariltio;

25  $R_6$  es hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-SCN$ ,  $-SH$ , alquiltio, ariltio,  $-NO_2$ , amino, alquil amino, dialquil amino o  $-SAr$ , en donde  $Ar$  es arilo sustituido o no sustituido, o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

cada caso de  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_3$  es hidrógeno; halógeno;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ; o alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ); y  $R_4$  es hidrógeno; halógeno;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ; o alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ).

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que tanto  $R_3$  como  $R_4$  son hidrógeno.

30 4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_3$  es metilo; y  $R_4$  es hidrógeno.

5. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_5$  es  $-N(R_E)_2$ .

6. El compuesto según la reivindicación 5, en el que cada  $R_E$  es independientemente hidrógeno o alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ).

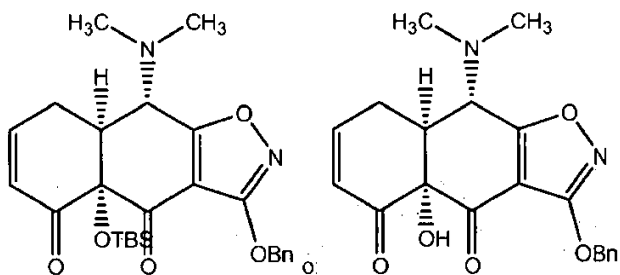
7. El compuesto según la reivindicación 1, en el que cada  $R_E$  es metilo.

35 8. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_6$  es hidrógeno.

9. El compuesto según la reivindicación 1, en el que  $R_6$  es  $-SAr$ , en donde  $Ar$  es un resto arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido.

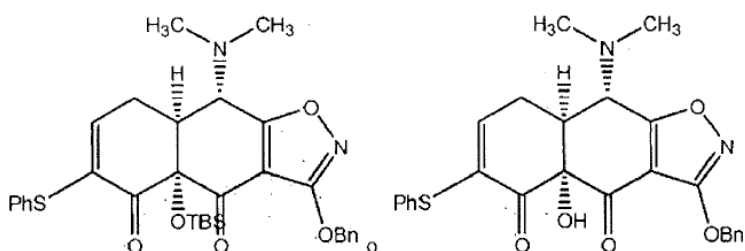
10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que  $Ar$  es fenilo sustituido o no sustituido.

11. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



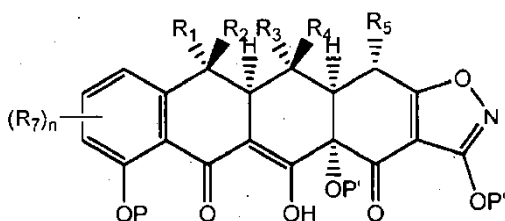
o su sal o tautómero.

5 12. El compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula:



o su sal o tautómero.

10 13. Un método para sintetizar un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

15 en donde  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

20  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

25  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno;

un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

5  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

10  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

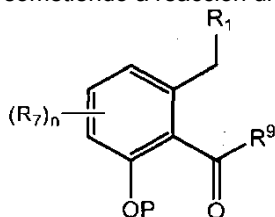
15 cada caso de  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

20 cada caso de  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector;

$P$  es hidrógeno; alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ); acilo; o un grupo protector; y

$n$  es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive;

sometiendo a reacción un anión que resulta de la desprotonación bajo condiciones básicas de un toluato de fórmula:

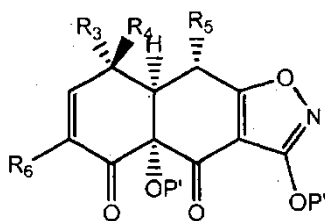


25 en donde  $P$ ,  $R_1$ ,  $R_7$  y  $n$  son como se definieron anteriormente;

$R_9$  es  $-OR_1$ ,  $-CN$ ,  $-SCN$ ,  $-SR_1$  o  $-N(R_1)_2$ ;

cada  $R_1$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

30 con una enona de fórmula:

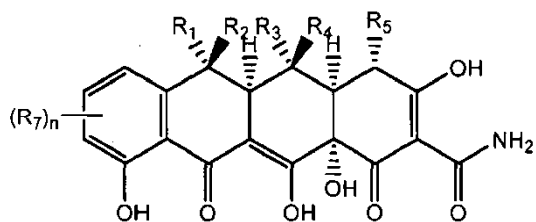


o su sal o tautómero;

35 en donde cada uno de  $P'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es como se definió anteriormente; y

$R_6$  es hidrógeno.

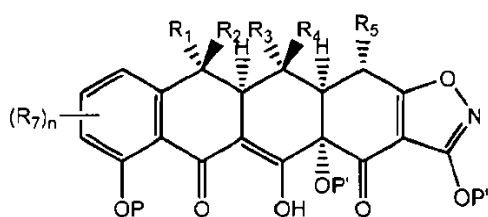
14. Un método para sintetizar una tetraciclina de fórmula:



o su sal o tautómero;

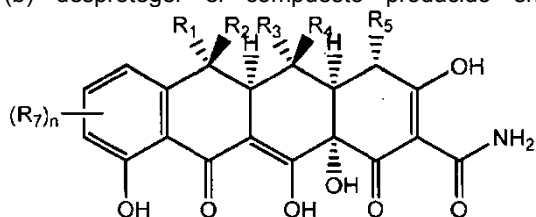
5 en donde el método comprende las etapas de:

(a) sintetizar un compuesto de fórmula:



10 o su sal o tautómero, por el método según la reivindicación 13; y

(b) desproteger el compuesto producido en la etapa (a) para preparar una tetraciclina de fórmula:



15 o su sal o tautómero, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, n, R<sub>9</sub>, P y P' son como se definieron en la reivindicación 13.

15. El método según la reivindicación 13 o 14, en el que:

R<sub>9</sub> es -OR<sub>i</sub>; y

R<sub>i</sub> es a arilo sustituido o no sustituido o un heteroarilo sustituido o no sustituido.

16. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde R<sub>1</sub> es metilo.

20 17. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde R<sub>9</sub> es -OR<sub>i</sub> y R<sub>i</sub> es fenilo.

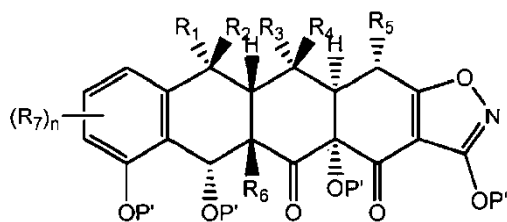
18. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde R<sub>9</sub> es -OR<sub>i</sub> y R<sub>i</sub> es fenilo sustituido.

19. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde P o P' es un grupo protector de BOC.

20. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde P o P' es bencilo.

21. El método según la reivindicación 13 o 14, en donde P es alquilo C<sub>1-6</sub>.

25 22. Un método para preparar un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

5 en donde R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

10 R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

15 R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>C</sub>; -C(=O)R<sub>C</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>C</sub>; -SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

20 R<sub>4</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub>; o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

25 R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

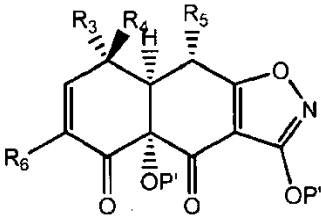
30 R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO<sub>2</sub>, amino, alquil amino o dialquil amino;

35 cada caso de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -C(=O)R<sub>G</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>G</sub>; -SOR<sub>G</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>G</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>G</sub>; o -C(R<sub>G</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>G</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada P' es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

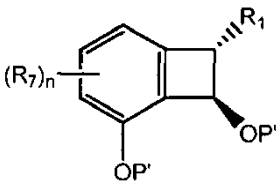
n es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive;

sometiendo a reacción una enona de fórmula:



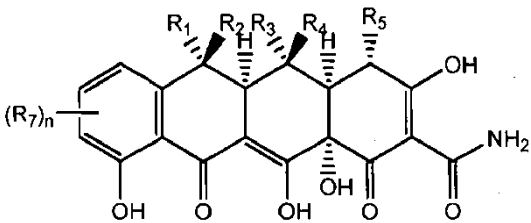
o su sal o tautómero;

- 5 en donde cada uno de P', R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub>, y R<sub>6</sub> es como se definió anteriormente; y con un benzociclobutenol de fórmula:



- 10 en donde R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub>, P' y n son como se definieron anteriormente.

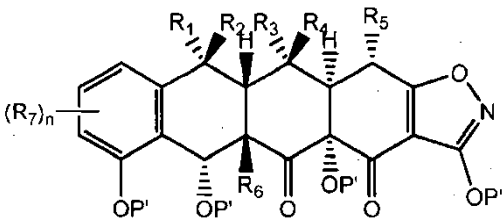
23. Un método para preparar una tetraciclina de fórmula:



- 15 o su sal o tautómero;

en donde el método comprende las etapas de:

(a) sintetizar un compuesto de fórmula:

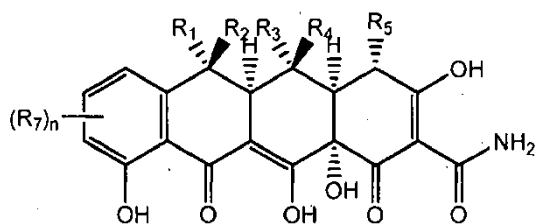


- 20

o su sal o tautómero, por el método según la reivindicación 22; y

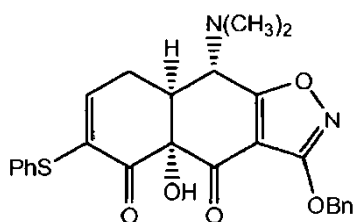
(b) oxidar y desproteger el compuesto formado en la etapa (a) para producir una tetraciclina de fórmula:





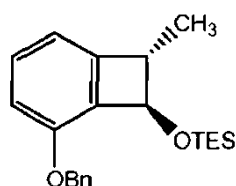
o su sal o tautómero, en donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $n$ ,  $P$  y  $P'$  son como se definieron en la reivindicación 22.

5 24. El método según la reivindicación 22, en el que la enona es de la fórmula:



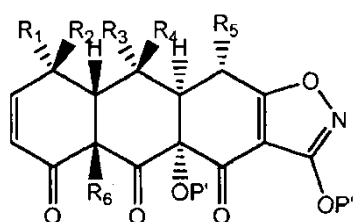
o su sal o tautómero.

10 25. El método según la reivindicación 22, en el que el benzociclobutenol es de la fórmula:



26. Un método para preparar un compuesto de fórmula:

15



o su sal o tautómero;

20 en el que  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

25  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

30

5  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SRC$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

10  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

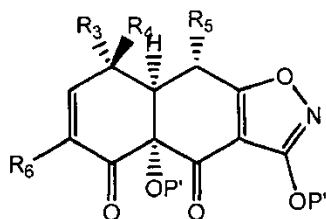
15  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_6$  es hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-SCN$ ,  $-SH$ , alquiltio, ariltio,  $-NO_2$ , amino, alquil amino o dialquil amino;

20 cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

$n$  es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive;

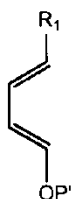
sometiendo a reacción una enona de fórmula:



o su sal o tautómero;

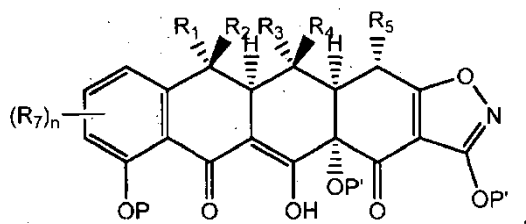
en donde cada uno de  $P'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $R_6$  es como se definió anteriormente; y

con un dieno de fórmula:



en donde  $R_1$ ,  $P'$  y  $n$  son como se definieron anteriormente.

27. Un método para sintetizar un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

5 en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>C</sub>; -C(=O)R<sub>C</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>C</sub>; -SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>4</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub>; o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

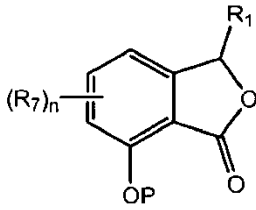
35 cada caso de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -C(=O)R<sub>G</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>G</sub>; -SOR<sub>G</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>G</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>G</sub>; o -C(R<sub>G</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>G</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

P es hidrógeno, alquilo inferior, acilo o un grupo protector;

cada P' es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

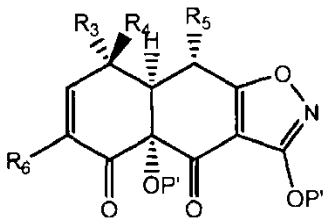
n es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive;

sometiendo a reacción bajo condiciones básicas un anión de un ftaluro, en donde el ftaluro tiene la fórmula:



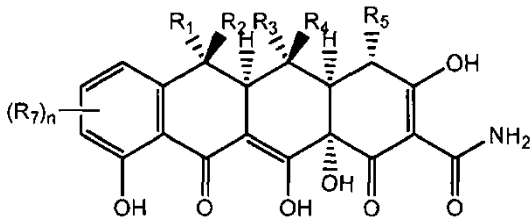
en donde R<sub>1</sub>, R<sub>7</sub>, P y n son como se definieron anteriormente;

5 con una enona que tiene la fórmula:



o su sal o tautómero; en donde cada uno de P', R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> es como se definió anteriormente; y R<sub>6</sub> es hidrógeno.

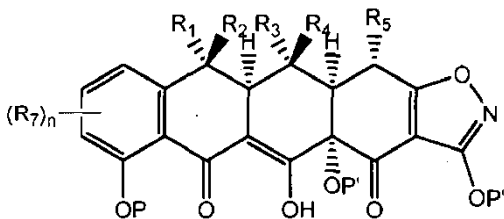
10 28. Un método para sintetizar una tetraciclina de fórmula:



o su sal o tautómero;

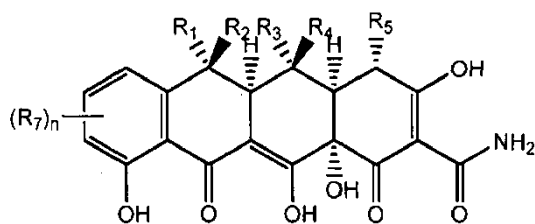
15 en donde el método comprende las etapas de:

(a) sintetizar un compuesto que tiene la fórmula:



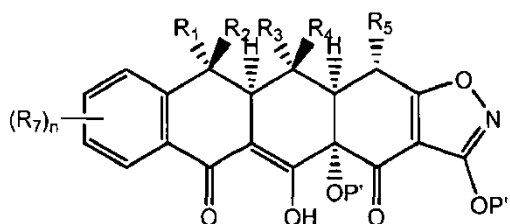
20 o su sal o tautómero, mediante el método de la reivindicación 27; y

(b) desproteger el compuesto formado en la etapa (a) para formar una tetraciclina de fórmula:



o su sal o tautómero, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, n, P y P' son como se definieron en la reivindicación 27.

5 29. Un método para sintetizar un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

en el que:

10 R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

15 R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

20 R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>C</sub>; -C(=O)R<sub>C</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>C</sub>; -SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

25 R<sub>4</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub>; o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

30 R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

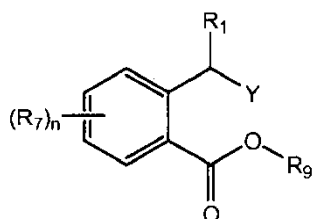
35 cada caso de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; sustituido o no sustituido, acilo; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -

$C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

5 n es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive;

sometiendo a reacción un anión de un toluato, en donde el toluato tiene la fórmula:

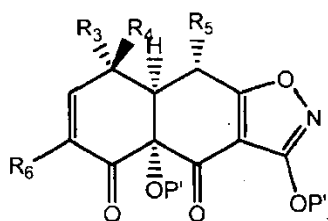


en donde  $R_1$ ,  $R_7$  y n son como se definieron anteriormente;

10  $R_9$  es arilo o heteroarilo sustituido o no sustituido; y

Y es un halógeno o  $Sn(R_Y)_3$ , en donde  $R_Y$  es alquilo, y en donde el anión se produce por metalación del toluato;

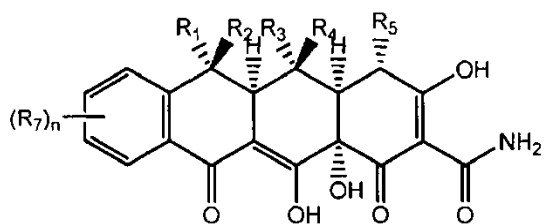
con una enona de fórmula:



15

o su sal o tautómero; en donde cada caso de  $P'$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  es como se definió anteriormente; y  $R_6$  es hidrógeno.

30. Un método para sintetizar una tetraciclina de fórmula:

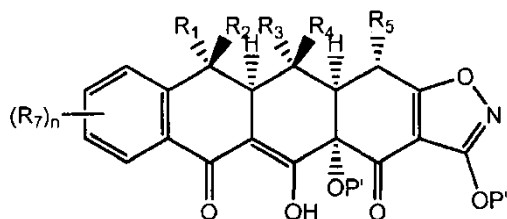


20

o su sal o tautómero;

en donde el método comprende las etapas de:

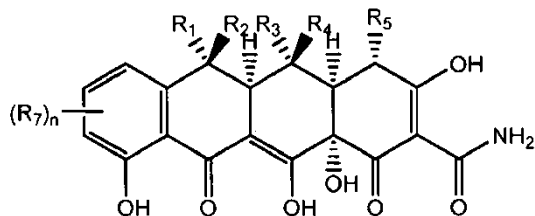
(a) sintetizar un compuesto de la fórmula:



25

o su sal o tautómero, por el método de la reivindicación 29; y

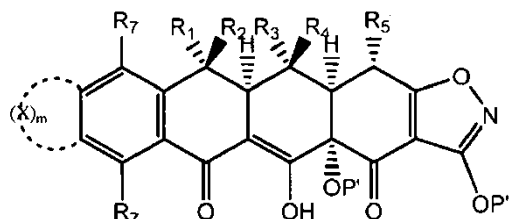
(b) desproteger el compuesto producido en la etapa (a) para preparar una tetraciclina, que tiene la fórmula:



5

o su sal o tautómero, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>9</sub>, n y P' son como se definieron en la reivindicación 29.

31. Un método para sintetizar un compuesto que tiene la fórmula:



10 o su sal o tautómero;

en donde:

R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>C</sub>; -C(=O)R<sub>C</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>C</sub>; -SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>4</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub>; o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

5 cada  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector;



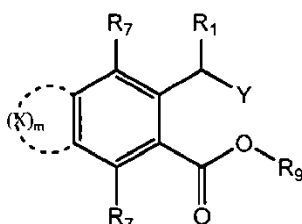
10 representa un resto arilo sustituido o no sustituido, un resto heteroarilo sustituido o no sustituido, un resto carbocíclico sustituido o no sustituido o un resto heterocíclico sustituido o no sustituido, en donde cada caso de  $X$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_8-$  y  $-C(R_8)_2-$ ;

15 cada  $R_8$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_H$ ;  $-C(=O)R_H$ ;  $-CO_2R_H$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_H$ ;  $-SOR_H$ ;  $-SO_2R_H$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_H)_2$ ;  $-NHC(O)R_H$ ; o  $-C(R_H)_3$ ; en donde cada caso de  $R_H$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$m$  es un entero en el intervalo de 1 a 5, inclusive; y

20 los enlaces entre restos  $X$  adyacentes son enlaces sencillos o dobles;

sometiendo a reacción un anión de un toluato, en donde el toluato tiene la fórmula:



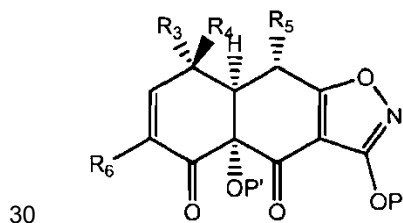
en donde  $R_1$ ,  $R_7$ ,  $X$  y  $m$  son como se definieron anteriormente;

25  $R_9$  se selecciona del grupo que consiste en grupos arilo o heteroarilo sustituidos o no sustituidos; y

$Y$  es un halógeno o  $Sn(R_Y)_3$ , en donde  $R_Y$  es alquilo;

en donde el anión está formado por la metalación del toluato,

con una enona de fórmula:

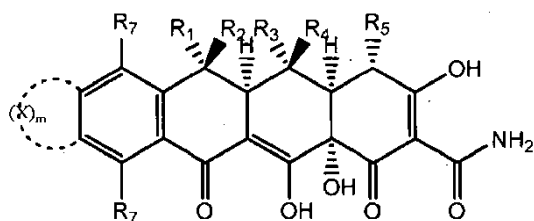


o su sal o tautómero; en donde cada uno de  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  y  $P'$  es como se definió anteriormente; y

$R_6$  es hidrógeno.

32. Un método para sintetizar una pentaciclina que tiene la fórmula:

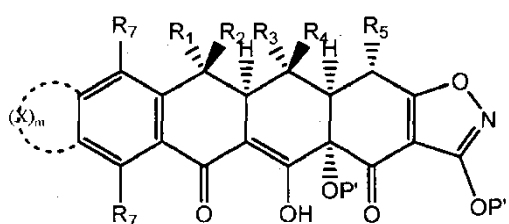




o su sal o tautómero;

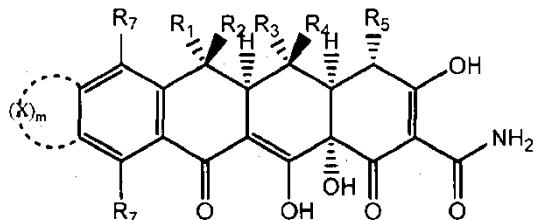
5 en donde el método comprende las etapas de:

(a) sintetizar un compuesto de fórmula:



10 o su sal o tautómero, por el método de la reivindicación 31; y

(b) desproteger el compuesto formado en la etapa (a) para formar una pentaciclina de fórmula:



15 o su sal o tautómero, en donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, m y P' son como se definieron en la reivindicación 31.

33. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que R<sub>1</sub> es hidrógeno.

34. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que Y es Br.

35. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que Y es I.

36. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que Y es -Sn(Me)<sub>3</sub>.

20 37. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que R<sub>9</sub> es fenilo.

38. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que R<sub>9</sub> es fenilo sustituido.

39. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que la metalación del toluato se lleva a cabo con un reactivo de litio.

25 40. El método según la reivindicación 39, en el que el reactivo de litio se selecciona del grupo que consiste en n-butil-litio, fenil-litio, t-butil-litio, metil-litio y mesitil-litio.

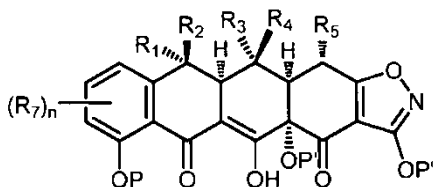
41. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que el reactivo de metal es un reactivo de zinc.

42. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que el reactivo de metal es un reactivo de magnesio.

43. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que el toluato metalado es un reactivo de Grignard.

44. El método según cualquiera de las reivindicaciones 29-32, en el que el reactivo de metal es un metal de valencia cero.

5 45. Un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

en el que:

10  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

15  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

20  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

25  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

30  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

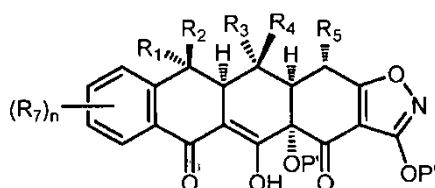
35 cada caso de  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente hidrógeno; un grupo protector; alifático; heteroalifático; acilo; arilo; heteroarilo; alcoxi; ariloxi; alquiltio; ariltio; amino; alquilamino; dialquilamino; heteroariloxi; o heteroariltio;

40 cada caso de  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector;

$P$  es hidrógeno; alquilo inferior ( $C_1$ - $C_6$ ); acilo; o un grupo protector; y

$n$  es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive.

46. Un compuesto de fórmula:



5 o su sal o tautómero;

en el que:

$R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

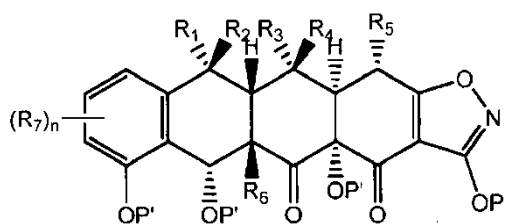
$R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada caso de  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

$n$  es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive.

47. Un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

5 en el que:

R<sub>1</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>A</sub>; -C(=O)R<sub>A</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>A</sub>; -SOR<sub>A</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>A</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>A</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>A</sub>; o -C(R<sub>A</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>A</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>2</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>B</sub>; =O; -C(=O)R<sub>B</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>B</sub>; -SOR<sub>B</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>B</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>B</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>B</sub>; o -C(R<sub>B</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>B</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>3</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>C</sub>; -C(=O)R<sub>C</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>C</sub>; -SOR<sub>C</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>C</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>C</sub>; o -C(R<sub>C</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>C</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>4</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>D</sub>; -C(=O)R<sub>D</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>D</sub>; -SOR<sub>D</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>D</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>D</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>D</sub>; o -C(R<sub>D</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>D</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

R<sub>5</sub> es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>E</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>E</sub>; o -N(R<sub>E</sub>)<sub>2</sub>; en donde cada caso de R<sub>E</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

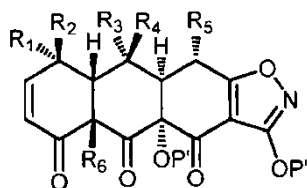
R<sub>6</sub> es hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, -OH, -CN, -SCN, -SH, alquiltio, ariltio, -NO<sub>2</sub>, amino, alquil amino o dialquil amino;

cada caso de R<sub>7</sub> es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido; -OR<sub>G</sub>; -C(=O)R<sub>G</sub>; -CO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -CN; -SCN; -SR<sub>G</sub>; -SOR<sub>G</sub>; -SO<sub>2</sub>R<sub>G</sub>; -NO<sub>2</sub>; -N(R<sub>G</sub>)<sub>2</sub>; -NHC(O)R<sub>G</sub>; o -C(R<sub>G</sub>)<sub>3</sub>; en donde cada caso de R<sub>G</sub> es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada P' es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

n es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive.

45 48. Un compuesto de fórmula:



o su sal o tautómero;

5 en el que:

$R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

$R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

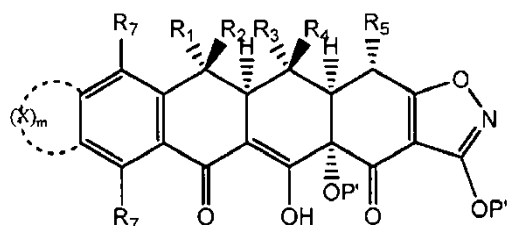
$R_6$  es hidrógeno, halógeno, alifático sustituido o no sustituido, heteroalifático sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $-SCN$ ,  $-SH$ , alquiltio, ariltio,  $-NO_2$ , amino, alquil amino o dialquil amino;

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector; y

$n$  es 0 o un entero en el intervalo de 1 a 3, inclusive.

49. Un compuesto de fórmula:

40



o su sal o tautómero;

en el que:

5  $R_1$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_A$ ;  $-C(=O)R_A$ ;  $-CO_2R_A$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_A$ ;  $-SOR_A$ ;  $-SO_2R_A$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_A)_2$ ;  $-NHC(O)R_A$ ; o  $-C(R_A)_3$ ; en donde cada caso de  $R_A$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

10  $R_2$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_B$ ;  $=O$ ;  $-C(=O)R_B$ ;  $-CO_2R_B$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_B$ ;  $-SOR_B$ ;  $-SO_2R_B$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_B)_2$ ;  $-NHC(O)R_B$ ; o  $-C(R_B)_3$ ; en donde cada caso de  $R_B$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

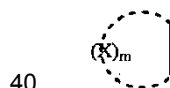
15  $R_3$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_C$ ;  $-C(=O)R_C$ ;  $-CO_2R_C$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_C$ ;  $-SOR_C$ ;  $-SO_2R_C$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_C)_2$ ;  $-NHC(O)R_C$ ; o  $-C(R_C)_3$ ; en donde cada caso de  $R_C$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

20  $R_4$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_D$ ;  $-C(=O)R_D$ ;  $-CO_2R_D$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_D$ ;  $-SOR_D$ ;  $-SO_2R_D$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_D)_2$ ;  $-NHC(O)R_D$ ; o  $-C(R_D)_3$ ; en donde cada caso de  $R_D$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

25  $R_5$  es hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_E$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_E$ ; o  $-N(R_E)_2$ ; en donde cada caso de  $R_E$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

30 cada  $R_7$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_G$ ;  $-C(=O)R_G$ ;  $-CO_2R_G$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_G$ ;  $-SOR_G$ ;  $-SO_2R_G$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_G)_2$ ;  $-NHC(O)R_G$ ; o  $-C(R_G)_3$ ; en donde cada caso de  $R_G$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

cada  $P'$  es independientemente hidrógeno o un grupo protector;



representa un resto arilo sustituido o no sustituido, un resto heteroarilo sustituido o no sustituido, un resto carbocíclico sustituido o no sustituido o un resto heterocíclico sustituido o no sustituido en donde cada caso de  $X$  se selecciona del grupo que consiste en  $-O-$ ,  $-S-$ ,  $-NR_8-$ ,  $-C(R_8)_2-$ ;

45 cada  $R_8$  es independientemente hidrógeno; halógeno; alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; acilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido; heteroarilo sustituido o no sustituido;  $-OR_H$ ;  $-C(=O)R_H$ ;  $-CO_2R_H$ ;  $-CN$ ;  $-SCN$ ;  $-SR_H$ ;  $-SOR_H$ ;  $-SO_2R_H$ ;  $-NO_2$ ;  $-N(R_H)_2$ ;  $-NHC(O)R_H$ ; o  $-C(R_H)_3$ ; en donde cada caso de  $R_H$  es independientemente hidrógeno, un grupo protector, alifático, heteroalifático, acilo, arilo, heteroarilo, alcoxi, ariloxi, alquiltio, ariltio, amino, alquilamino, dialquilamino, heteroariloxi o heteroariltio;

50  $m$  es un entero en el intervalo de 1 a 5, inclusive; y

los enlaces entre restos  $X$  adyacentes son enlaces sencillos o dobles.

Figura 1

Síntesis modular total de tetraciclinas

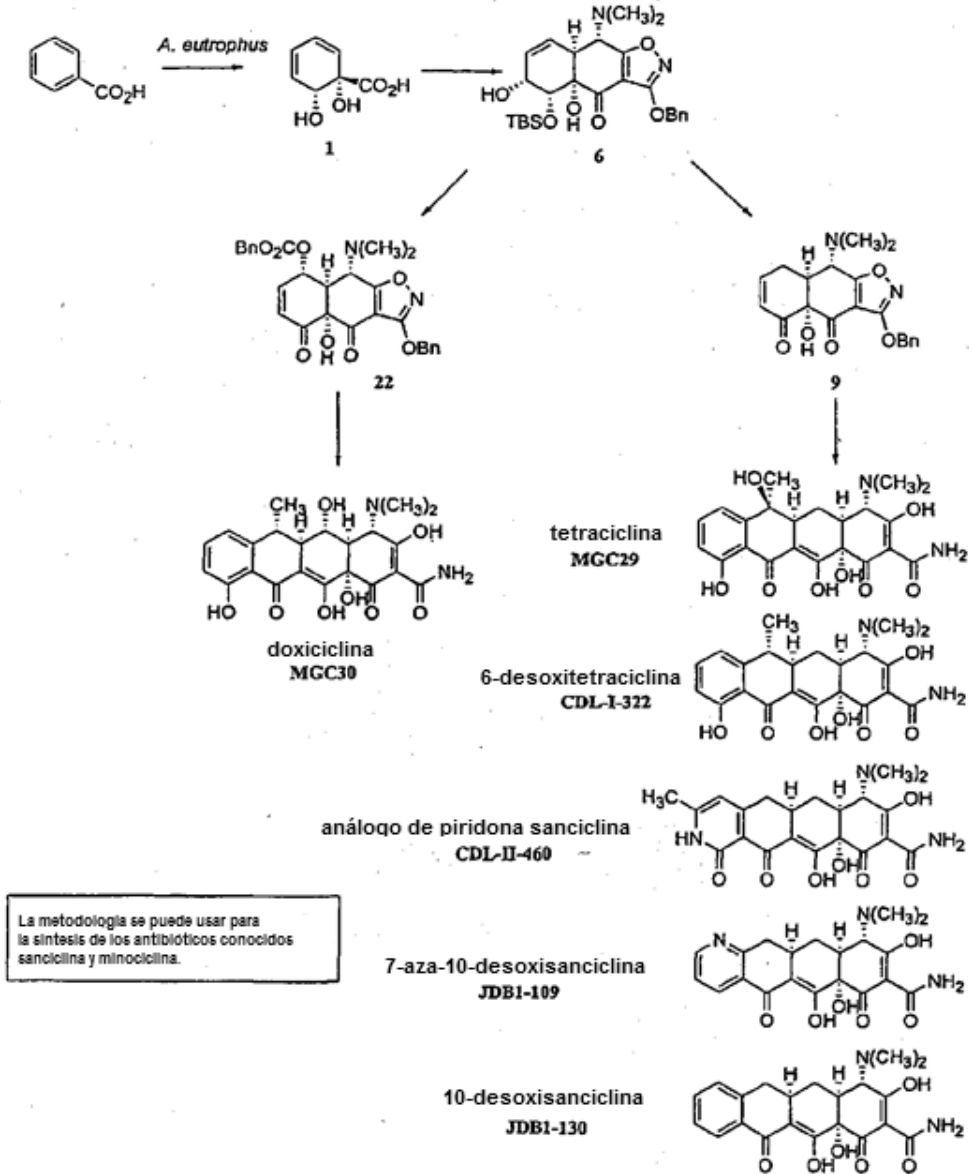


Figura 2

Síntesis total de tetraciclina

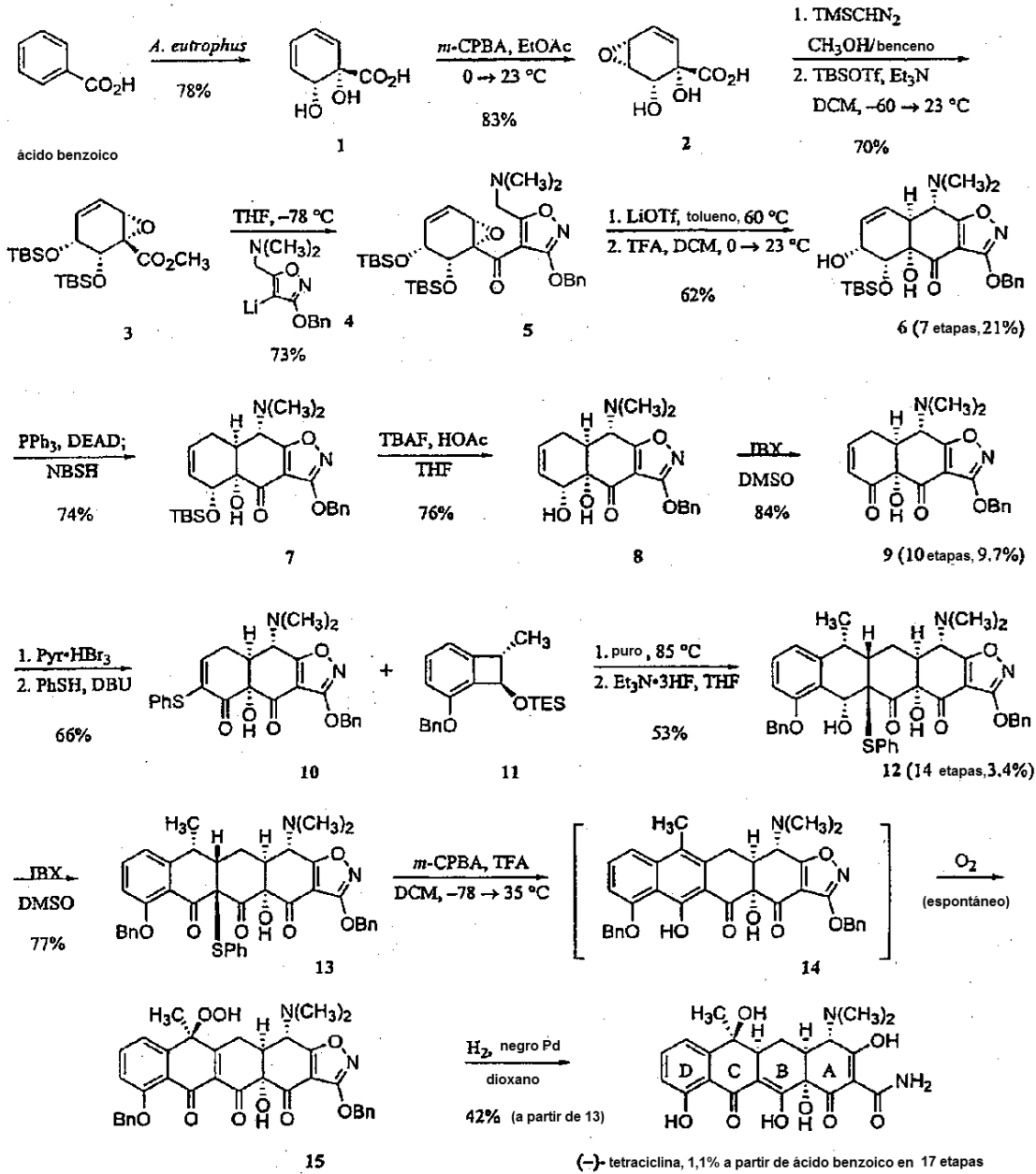




Figura 3  
Síntesis total de doxiciclina

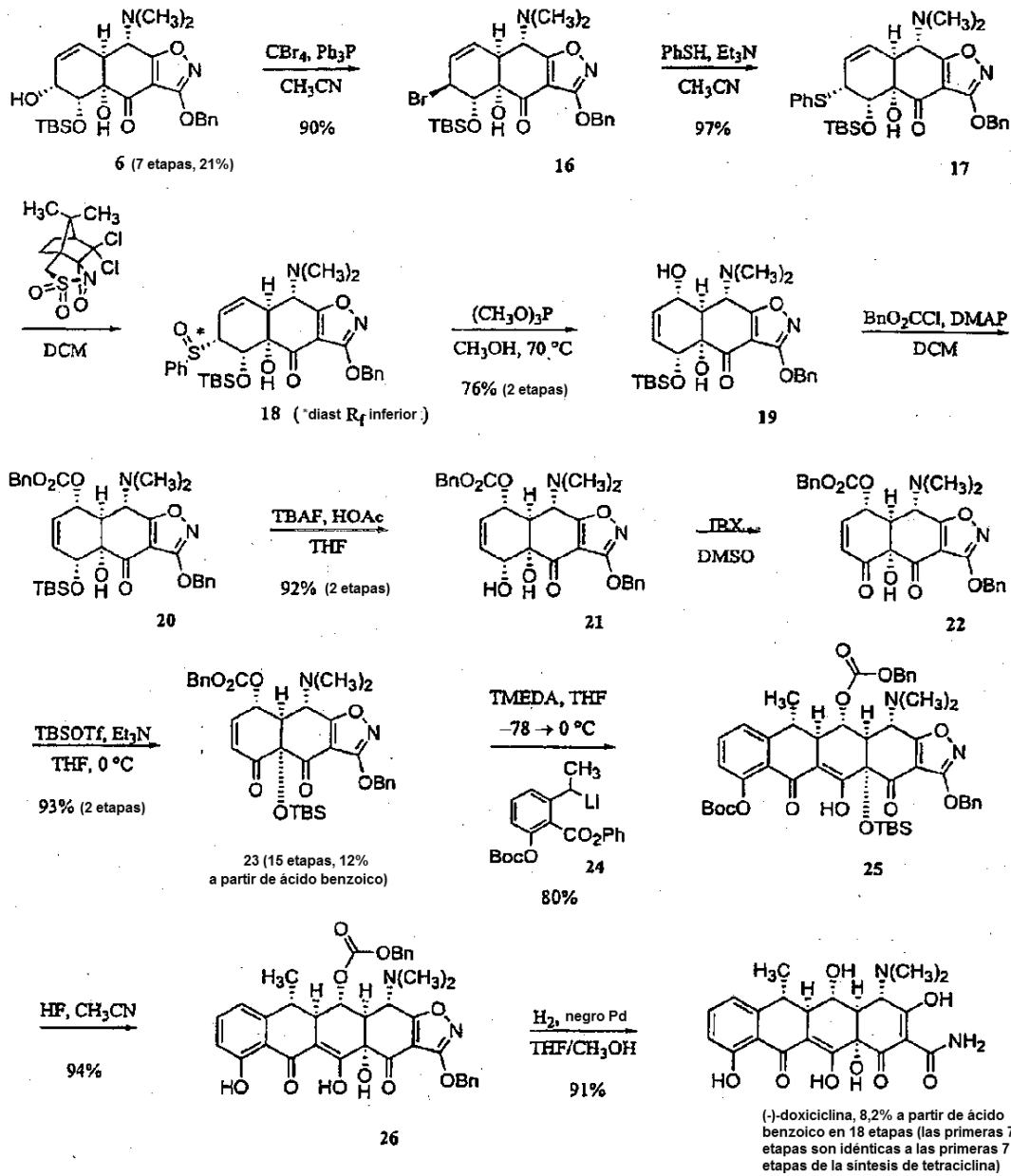
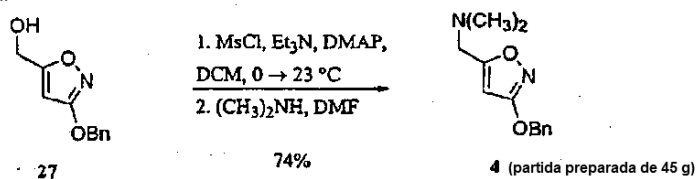


Figura 4

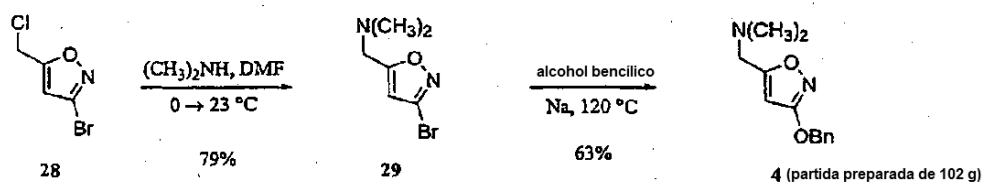
Síntesis de isoxazol 4

Primera generación:



27: preparado en 3 etapas a partir de dicarboxilato de dimetilacetileno y N-hidroxiurea  
*Synthesis* 1985, 1100-1104.  
*Eur. J. Org. Chem.* 1998, 473-479.

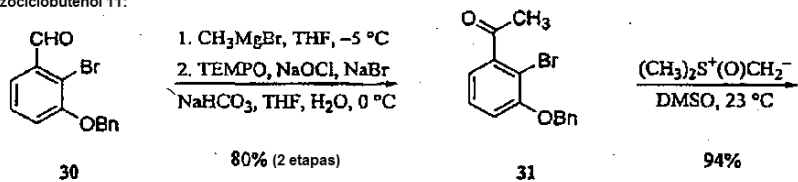
Segunda generación:



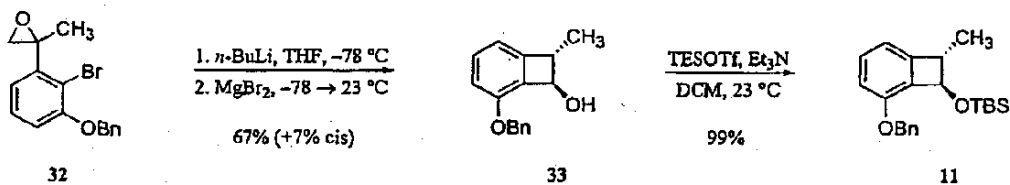
28: preparado en 2 etapas a partir de ácido glioxílico y 2,3-dicloro\*1\*propeno  
*Synth. Commun.* 1992, 22, 1939-1948.  
*Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 487-490.

Figura 5

Síntesis de benzociclobutenol 11:



30 preparado en 2 etapas a partir de alcohol (3-benciloxi)bencilico  
*J. Org. Chem.* 1994, 59, 6703-6709.



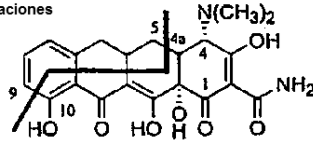
ciclización de 32 a 33 basada en: (a) Akgün, E.; Glinski, M. B.; Dhawan, K. L.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1981, 46, 2730.  
 (b) Dhawan, K. L.; Gowland, B. D.; Durst, T. *J. Org. Chem.* 1980, 45, 922.

Figura 6

Análogos seleccionados accesibles mediante nuestra síntesis modular

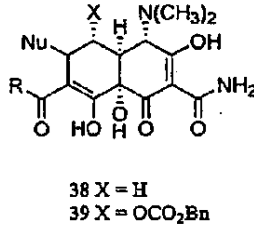
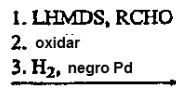
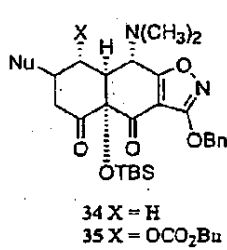
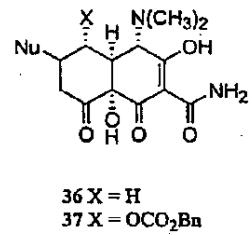
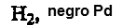
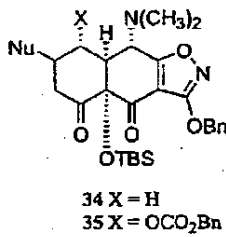
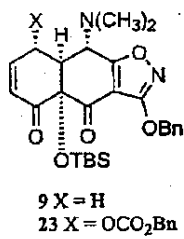
Paradigma para actividad antibiótica de las tetraciclinas

región hidrófoba:  
en general se toleran las modificaciones



región hidrófila:  
en general no se toleran las modificaciones

Resumen de "diciticlinas" dirigidas



región hidrófila conservada

Alcance :

Nu = cualquier alquilo, arilo, vinilo o nucleófilo heterocíclico suave. Por ejemplo, cupratos de alquilo y arilo y reactivos Grignard.

R = cualquier alquilo, arilo o estructura heterocíclica. Básicamente cualquier cosa que no tenga protones ácidos.

Compuestos preparados:

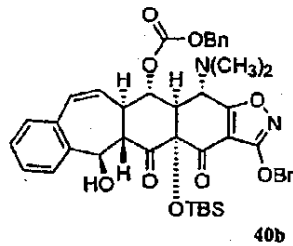
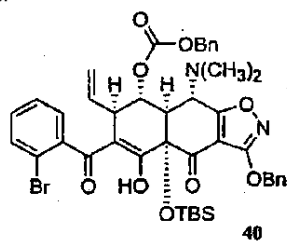
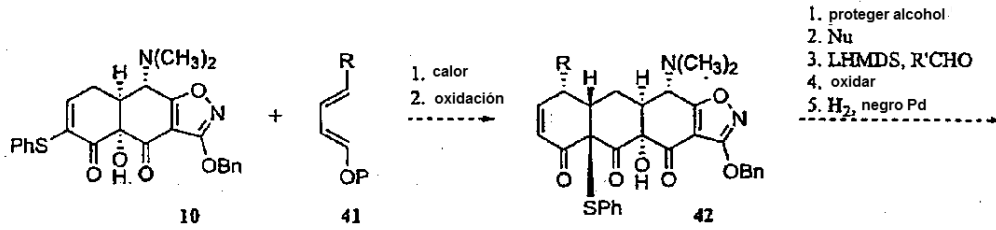
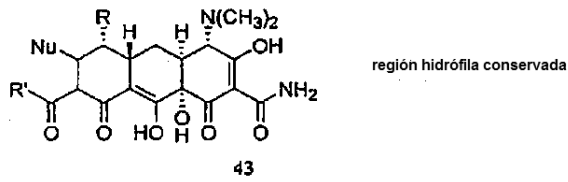


Figura 7

Resumen de "tricitinas" dirigidas



1. proteger alcohol
2. Nu
3. LHMDS, R'CHO
4. oxidar
5.  $\text{H}_2$ , negro Pd



Alcance:

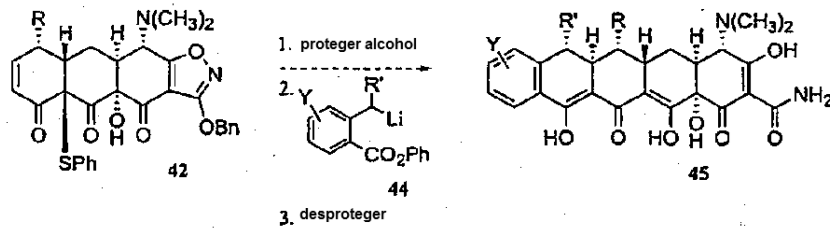
$\text{Nu}$  = cualquier alquilo, arilo, vinilo o nucleófilo heterocíclico suave. Por ejemplo, cupratos de alquilo y arilo, y reactivos Grignard.

$\text{R}$  = alquilo no preventivo estéricamente o grupo sustituido. Arilo menos razonable

$\text{R}'$  = cualquier alquilo, arilo o estructura heterocíclica. Básicamente cualquier ócsa que no tenga protonés ácidos.

Figura 8

Resumen de "pentacitinas" dirigidas

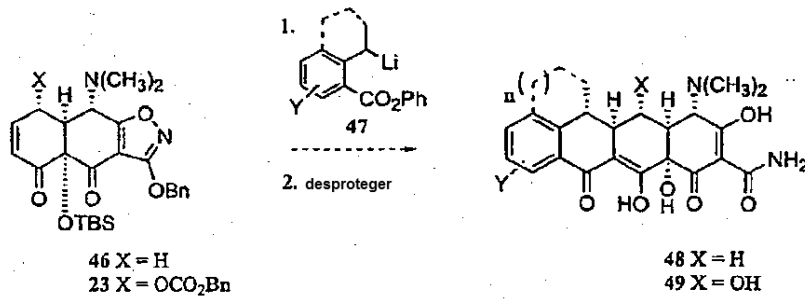


Alcance:

El mismo que otras reacciones Michael-Dieckmann.

Figura 9

Sumario de "pentaciclinas puente" dirigidas



Alcance:

El mismo que otras reacciones Michael Dieckmann.

Figura 10

Compuestos sintetizados como plataformas análogas potenciales

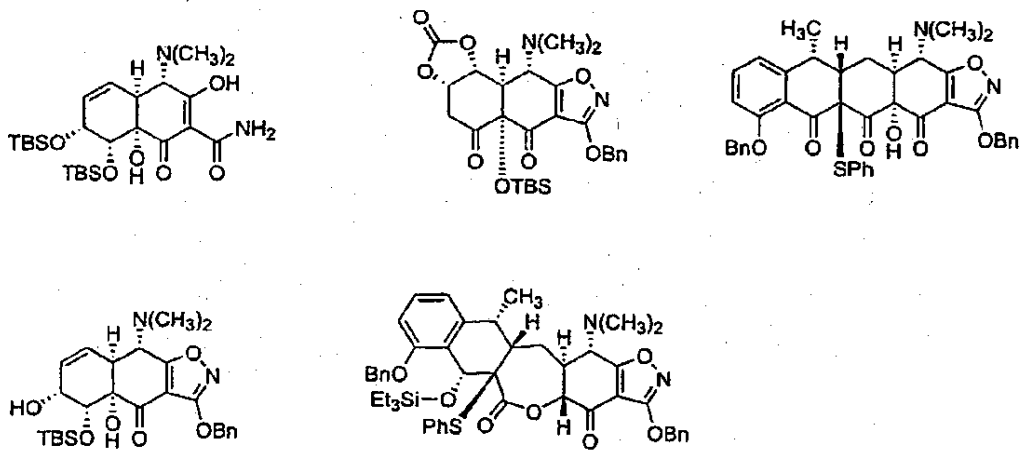


Figura 11

Síntesis total de un análogo de piridona sanciclina

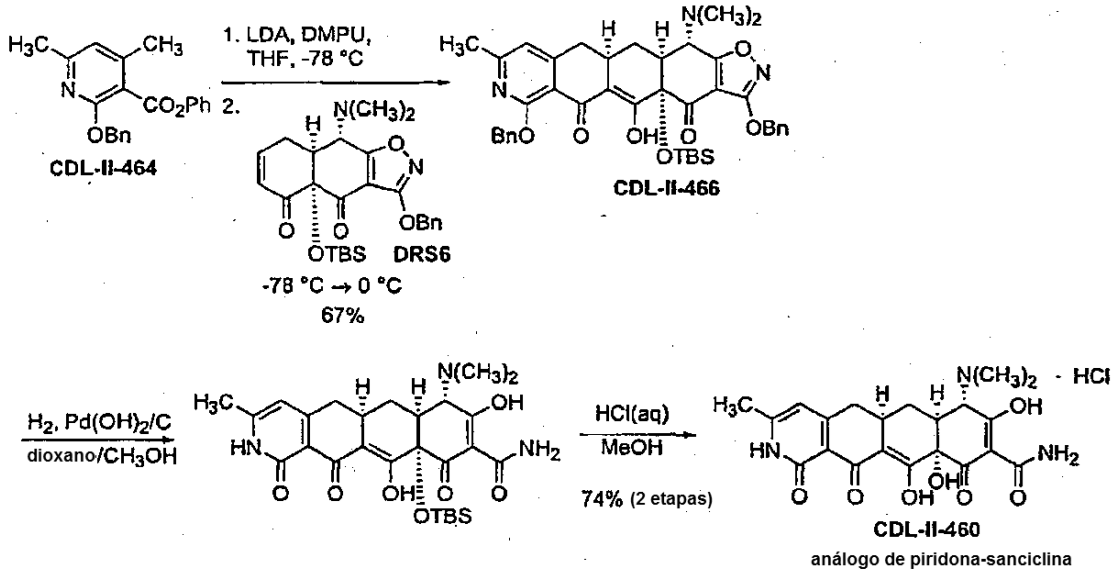
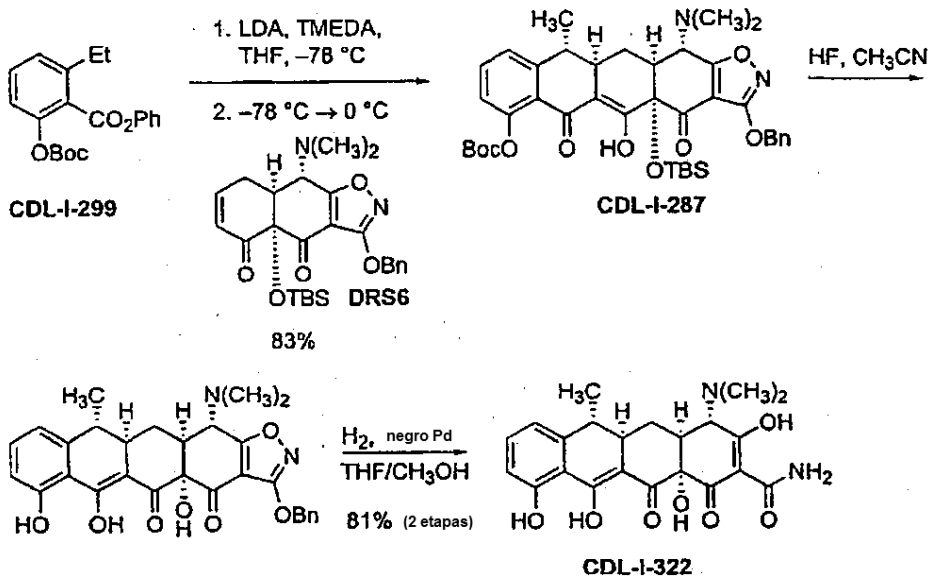


Figura 12

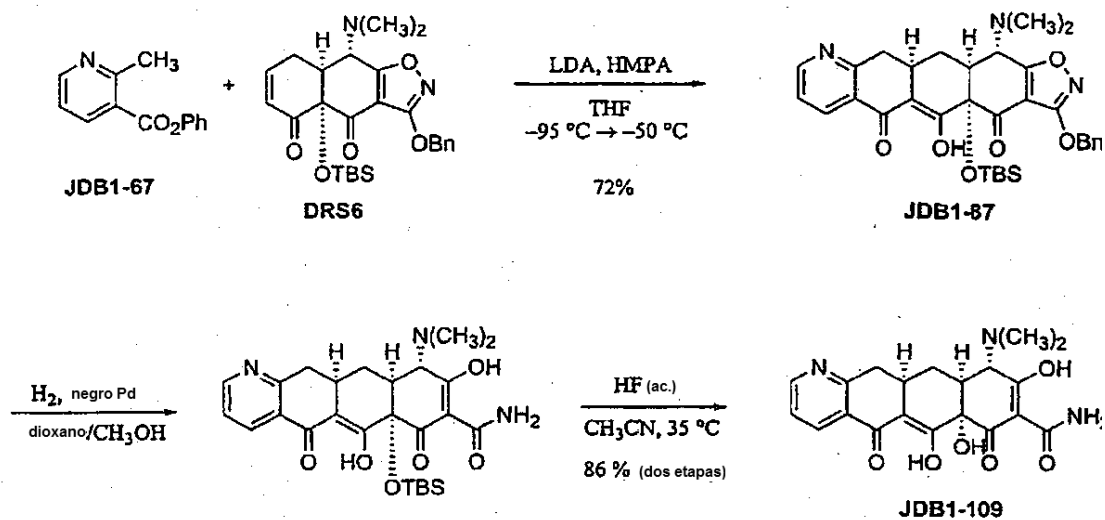
Síntesis total de 6-desoxitetraciclina



6-desoxiciclina, 8% a partir de ácido benzoico en 14 etapas (las primeras 10 etapas son idénticas a las primeras 10 etapas de la síntesis total de tetraciclina)

Figura 13

## A. Síntesis de 7-aza-10-desoxisanciclina



## B. Síntesis de 10-desoxisanciclina

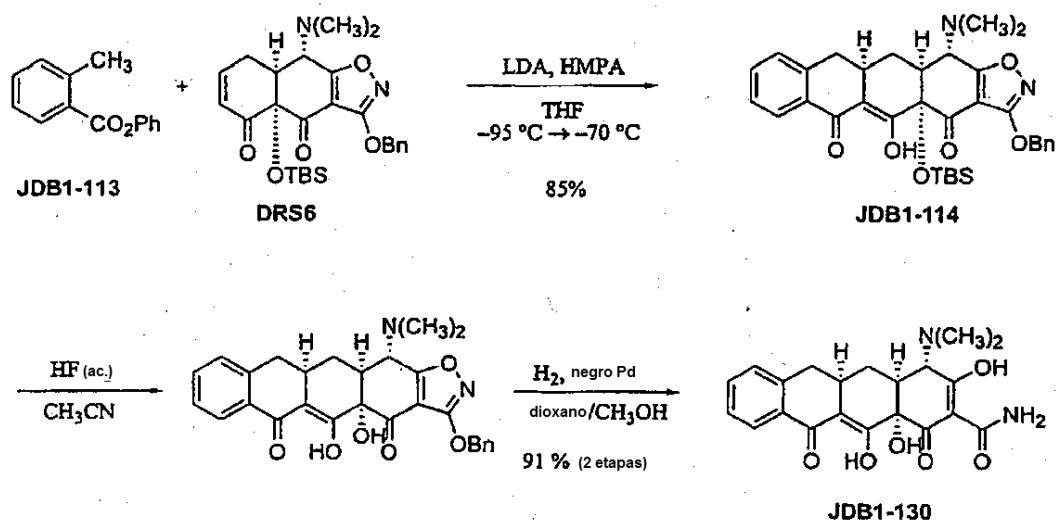
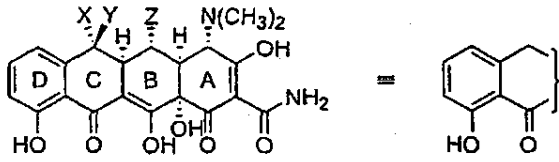


Figura 14A  
Estructuras representativas



Modificaciones del anillo D

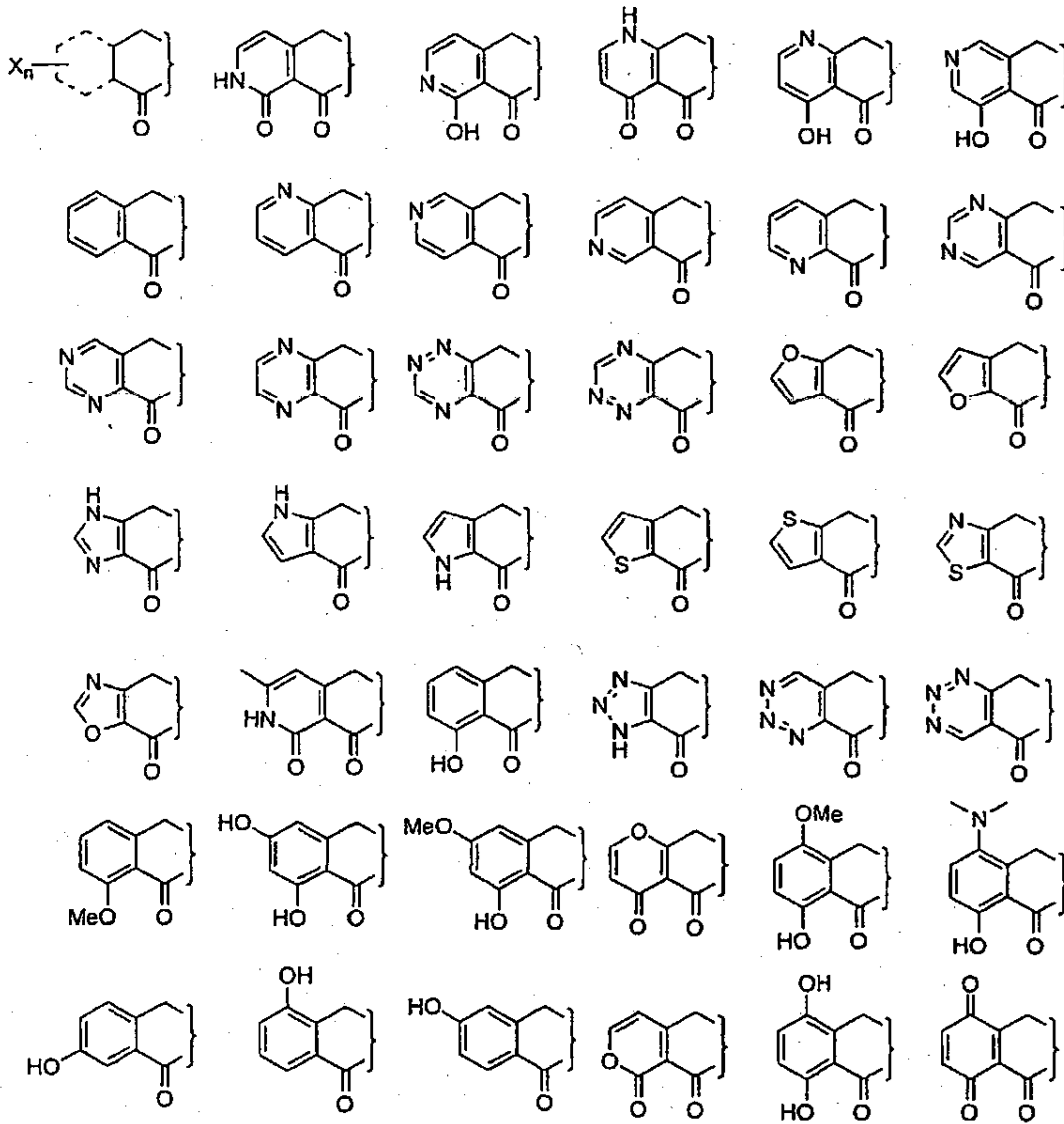
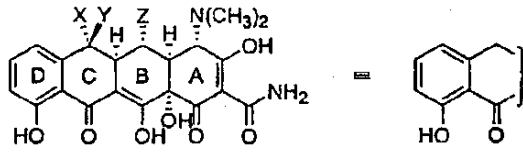




Figura 14B  
Estructuras representativas



penta y policiclinas:

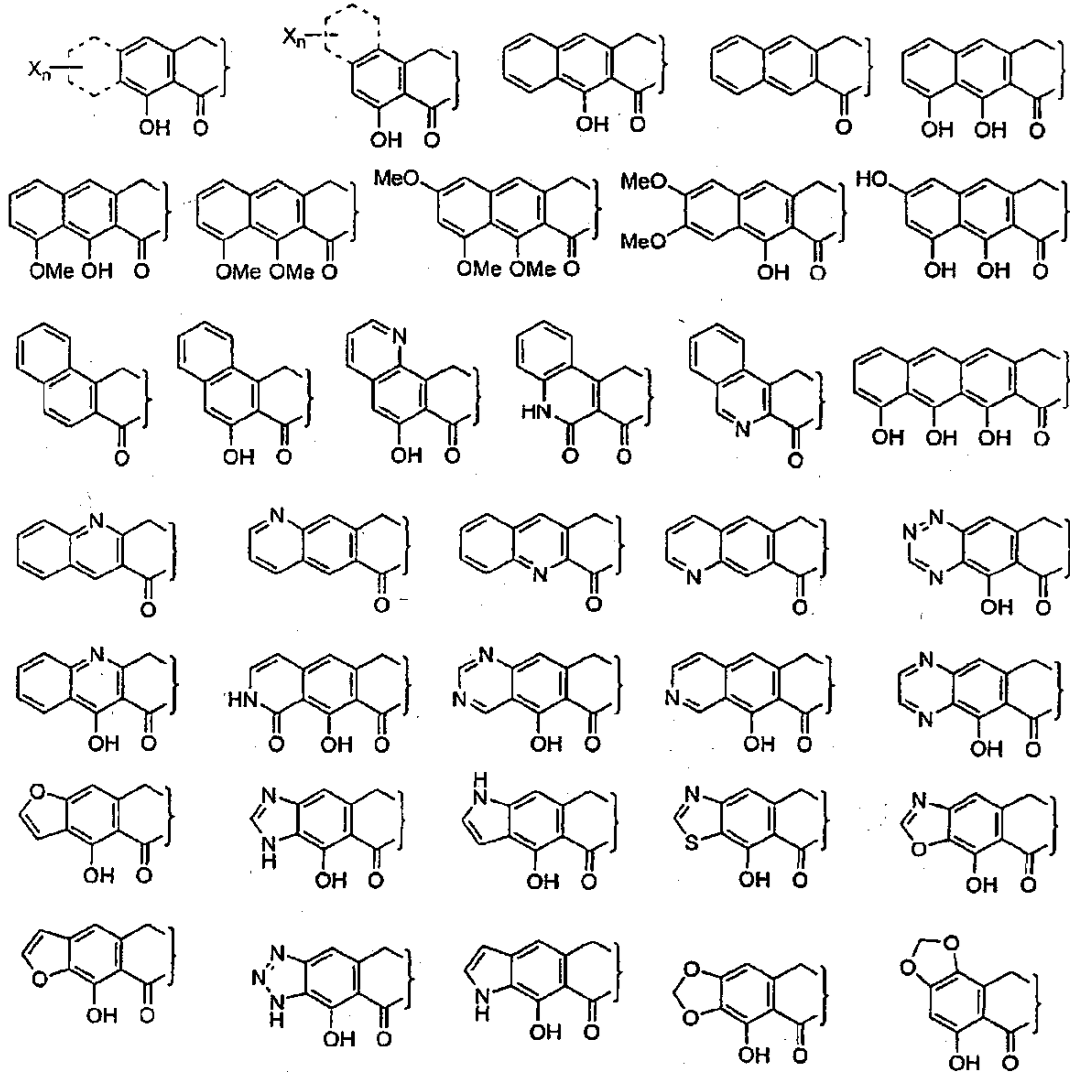


Figura 15

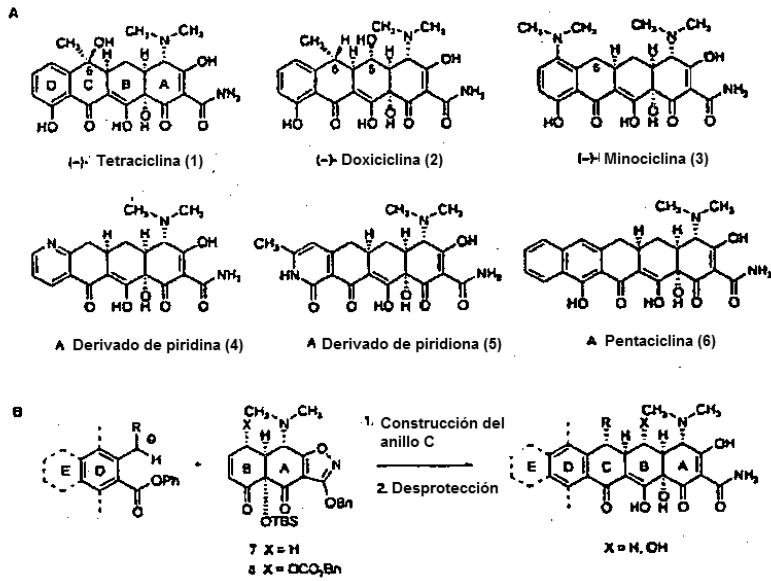


Figura 16

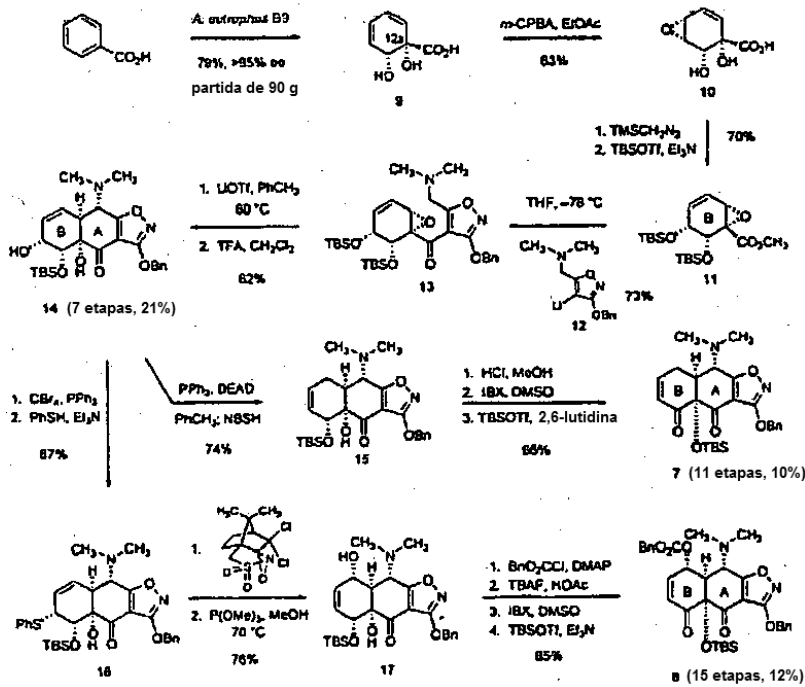


Figura 17

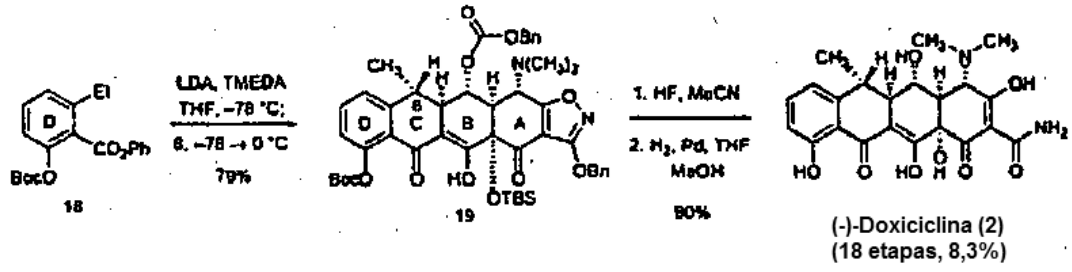
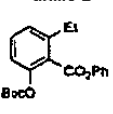
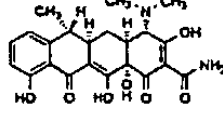
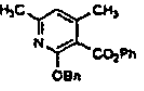
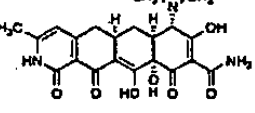
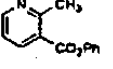
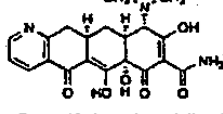
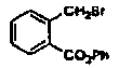
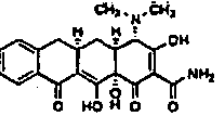
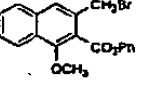
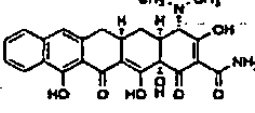
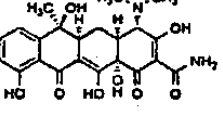


Figura 18

Ensamblaje convergente de tetraciclinas estructuralmente diversas

Cepas bacterianas ensayadas				
Organismos grampositivos				
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	<i>S. epidermidis</i> ACH 0016	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	<i>Enterococcus</i> ATCC 700602	<i>B. subtilis</i> ATCC 60113
Organismos gramnegativos				
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>S. pneumoniae</i> ATCC 13883	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>P. aeruginosa</i> ACH 0093	<i>E. coli</i> pBR322

Registro	Precursor del anillo D	Condiciones	Análogo de tetraciclina	MIC (µg/mL)								
1		1. LDA, TMEDA, 7 -78 → 0 °C (81%) 2. HF, MeCN 3. H <sub>2</sub> , Pd (85%)	 (-)-6-deoxitetraciclina (14 etapas, 7,0%)	<table border="1"><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>	0.5	1	2	4	0.5	1	2	4
0.5	1	2	4									
0.5	1	2	4									
2		1. LDA, DMPU, 7 -78 → 0 °C (87%) 2. H <sub>2</sub> , Pd(OH) <sub>2</sub> 3. HCl, MeOH (74%)	 A. Derivado de piridona (5) (14 etapas, 5,0%)	<table border="1"><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>	0.5	1	2	4	0.5	1	2	4
0.5	1	2	4									
0.5	1	2	4									
3		1. 7: LDA, HMPA -85 → -50 °C (78%) 2. H <sub>2</sub> , Pd 3. HF, MeCN (78%)	 7-azo-10-desoxisanciclina (4) (14 etapas, 6,1%)	<table border="1"><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>	0.5	1	2	4	0.5	1	2	4
0.5	1	2	4									
0.5	1	2	4									
4		1. 7: n-BuLi -100 → -70 °C (81%) 2. HF, MeCN 3. H <sub>2</sub> , Pd (83%)	 10-desoxisanciclina (14 etapas, 6,0%)	<table border="1"><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>	0.5	1	2	4	0.5	1	2	4
0.5	1	2	4									
0.5	1	2	4									
5		1. 7: n-BuLi -100 → 0 °C (75%) 2. HF, MeCN 3. H <sub>2</sub> , Pd 4. BBr <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -78 → 23 °C (74%)	 A Pentaciclina (6) (15 etapas, 5,0%)	<table border="1"><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>	0.5	1	2	4	0.5	1	2	4
0.5	1	2	4									
0.5	1	2	4									
	Control del ensayo:		 (-)-tetraciclina (1)	<table border="1"><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr><tr><td>0.5</td><td>1</td><td>2</td><td>4</td></tr></table>	0.5	1	2	4	0.5	1	2	4
0.5	1	2	4									
0.5	1	2	4									

Un aducto Michael cristalino

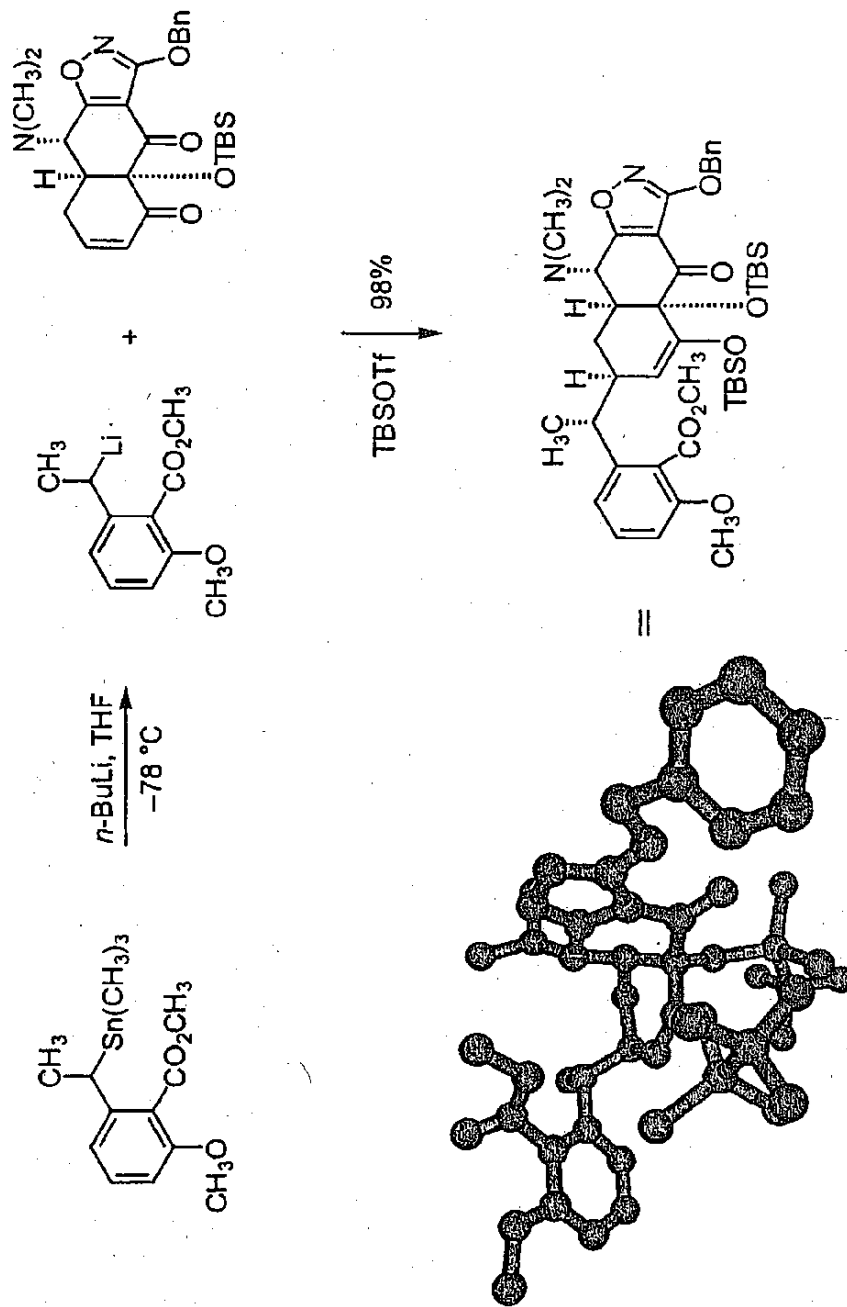
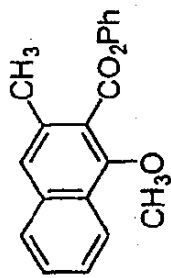


Figura 19

Síntesis de pentaciclina



1. LDA, TMEDA, THF,  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$   
 2.  $-78 \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$

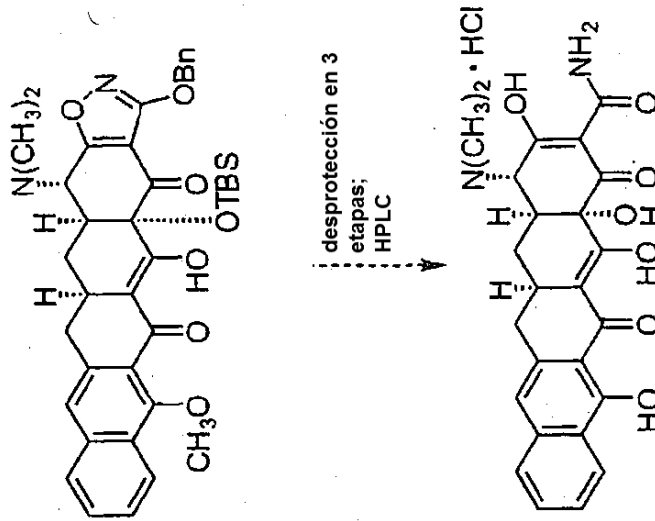
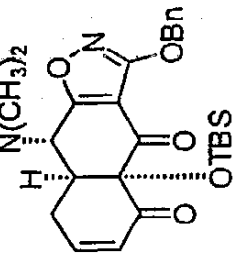
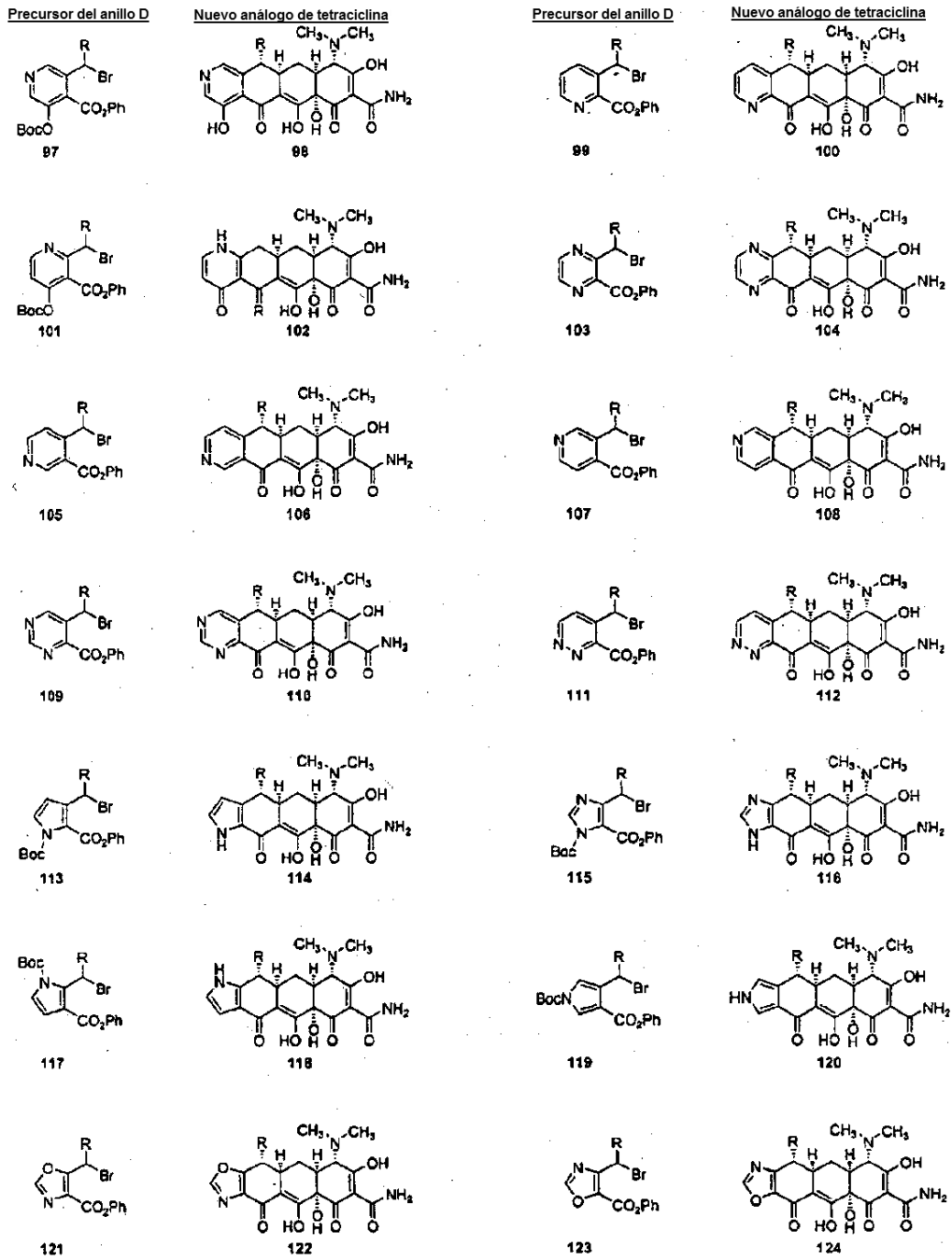


Figura 20



R = H, H, alquilo simple, alquilo ramificado, arilo, heteroarilo, arilalquilo.

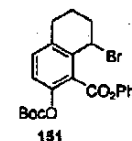
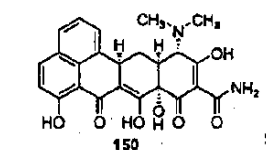
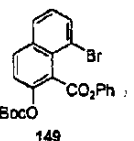
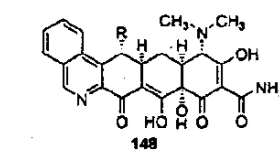
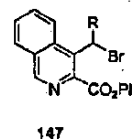
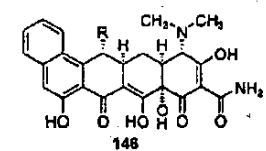
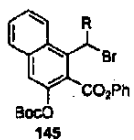
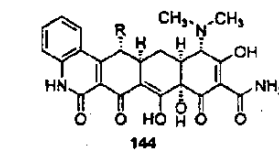
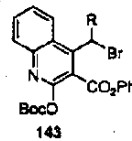
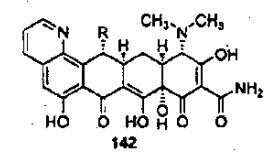
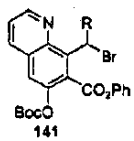
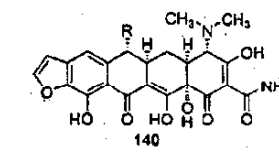
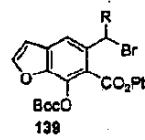
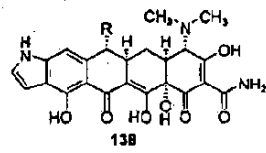
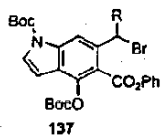
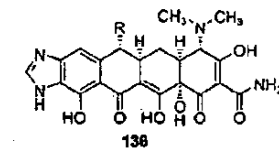
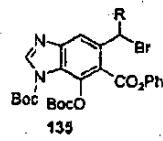
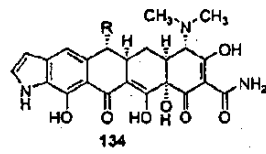
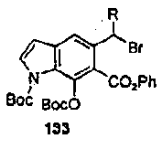
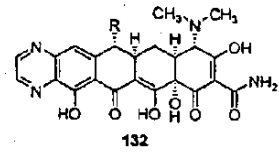
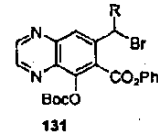
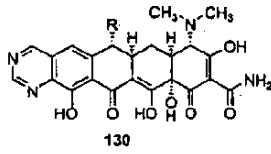
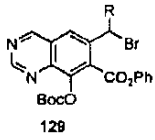
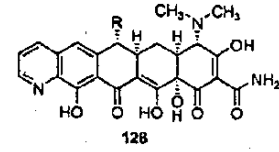
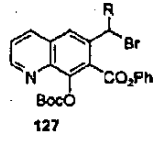
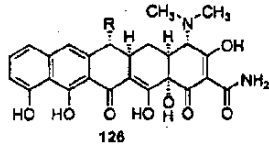
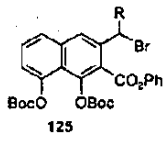
Figura 21A

Precursor del anillo D

Nuevo análogo de tetraciclina

Precursor del anillo D

Nuevo análogo de tetraciclina



R = H, alquilo simple, alquilo ramificado, arilo, heteroarilo, arialquilo.

Figura 21B



Precursor del anillo D

Nuevo análogo de tetraciclina

Precursor del anillo D

Nuevo análogo de tetraciclina

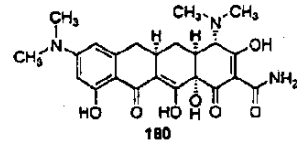
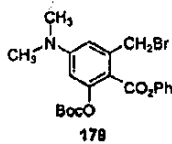
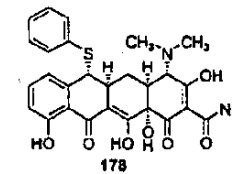
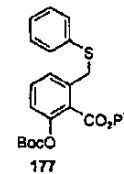
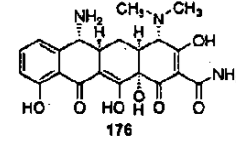
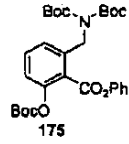
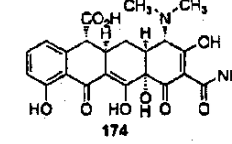
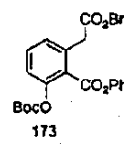
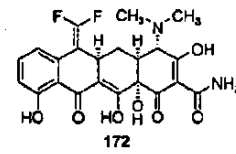
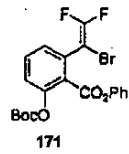
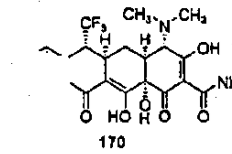
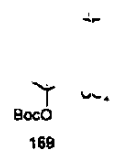
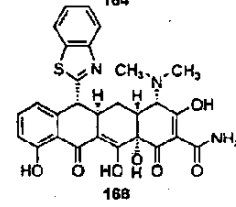
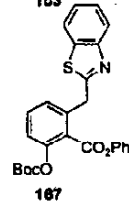
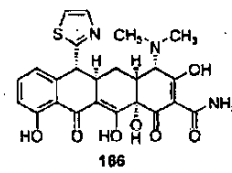
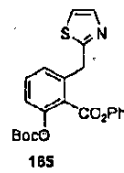
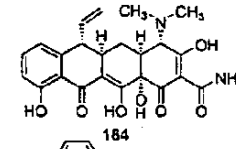
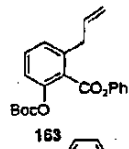
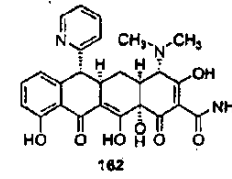
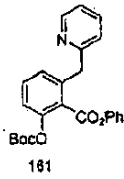
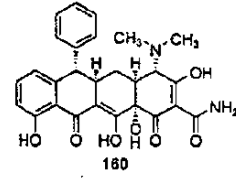
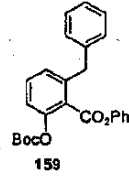
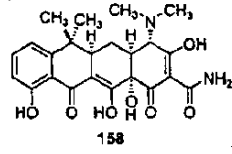
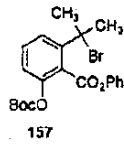
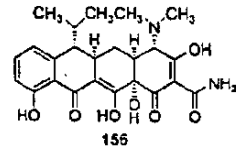
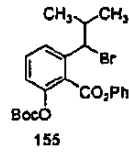
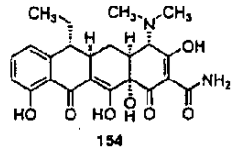
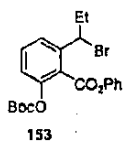
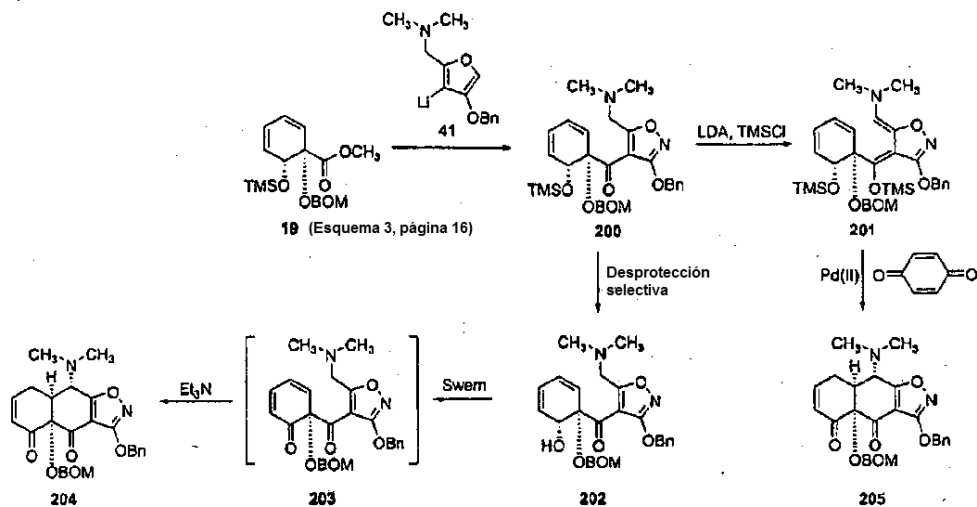


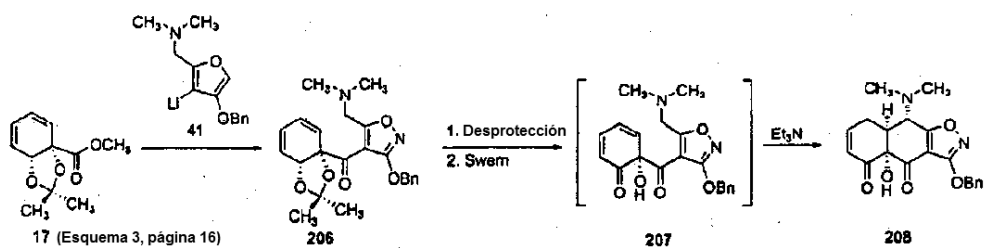
Figura 21C

Secuencias alternativas a precursores de enona AB a partir de ácido 1S,2R-cis-dihidroxi benzoico

A.



B.



C.

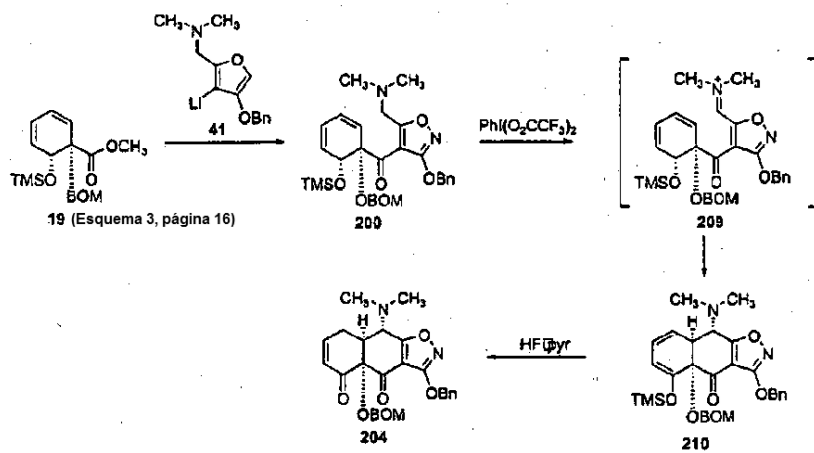
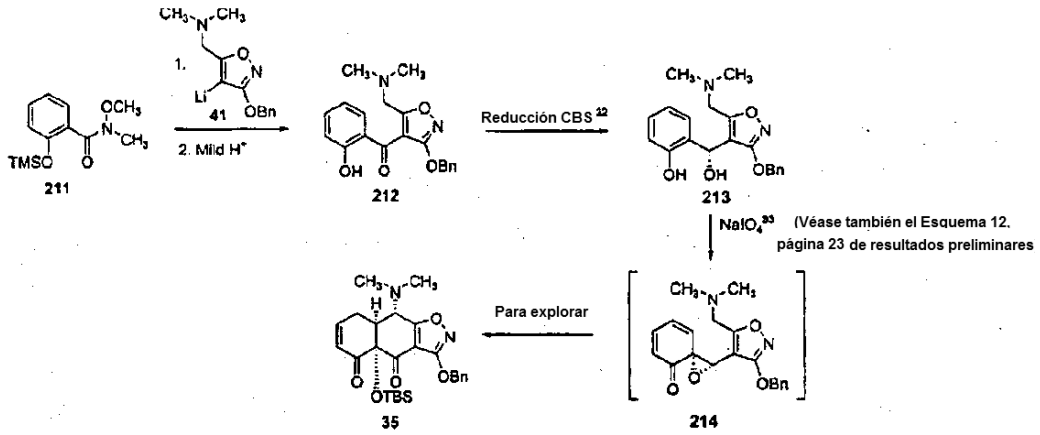


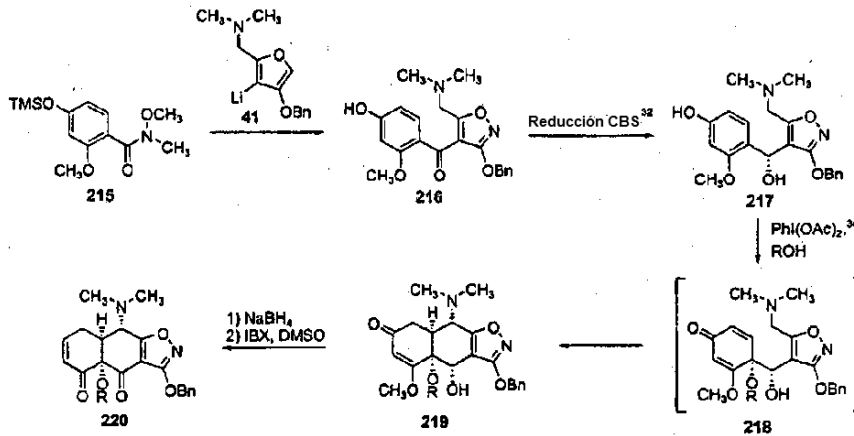
Figura 22

Nuevas rutas a precursores AB que no implican dihidroxilación microbiana de ácido benzoico

A.



B.



C.

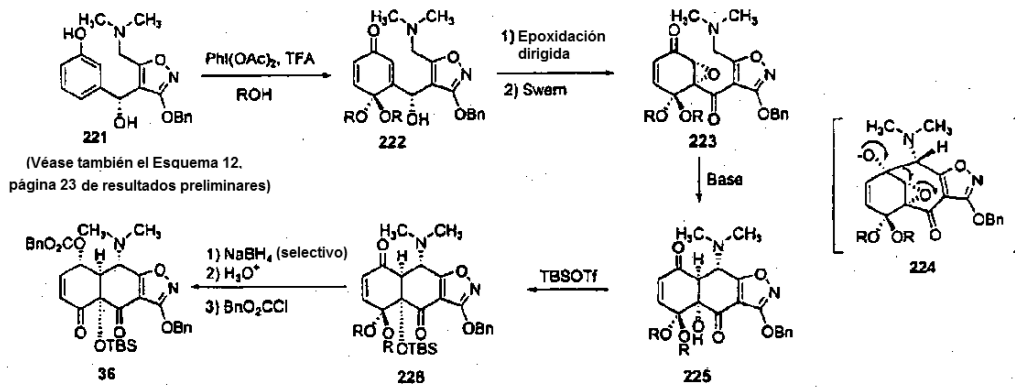


Figura 23