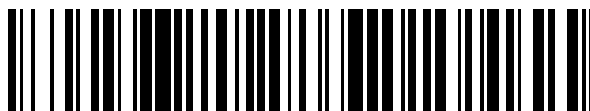


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 621 409**

51 Int. Cl.:

C07D 209/58 (2006.01)
C07D 221/18 (2006.01)
C07D 243/10 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 405/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2011 PCT/US2011/030532**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.10.2011 WO11123536**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011 E 11715112 (6)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.01.2017 EP 2552890**

54 Título: **Compuestos policíclicos de tetraciclina**

30 Prioridad:

31.03.2010 US 319614 P

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

04.07.2017

73 Titular/es:

TETRAPHASE PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
480 Arsenal Street, Suite 110
Watertown, MA 02472, US

72 Inventor/es:

XIAO, XIAO-YI;
CLARK, ROGER;
HUNT, DIANA;
RÖNN, MAGNUS;
PLAMONDON, LOUIS;
HE, MINSHENG;
SUTCLIFFE, JOYCE y
GROSSMAN, TRUDY

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 621 409 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos policíclicos de tetraciclina

5 **Antecedentes de la invención**

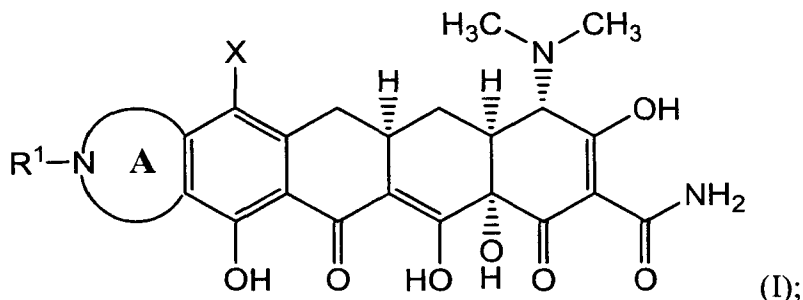
Las tetraciclinas son agentes antimicrobianos de amplio espectro que se usan ampliamente en medicina humana y veterinaria. La producción total de tetraciclinas por fermentación o semisíntesis se mide en miles de toneladas métricas por año.

10 El uso generalizado de tetraciclinas para fines terapéuticos ha dado lugar a la aparición de resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos análogos de tetraciclina con actividades y eficacias antibacterianas mejoradas frente a otras enfermedades o trastornos con respuesta a tetraciclina.

15 El documento WO 2007/117639 fue publicado el 18 de octubre de 2007 y se titula "Síntesis de tetraciclinas y análogos de las mismas".

20 **Sumario de la invención**

Una primera realización de la presente invención se dirige a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la Reivindicación 1. Los inventores también desvelan un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) en la que:

X se selecciona entre halo, -R, -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, N(R)C(O)OR', y N(R)S(O)_mR', en los que:

30 cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo, o dos grupos R tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados forman un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros;

y

R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo;

35 el anillo A es como se define en la reivindicación 1,

en la que:

40 R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo, -C(O)-[C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³), -C(O)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)-heterociclilo, -C(O)-carbociclilo, -S(O)_m [C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³), y -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-carbociclilo, -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo, o

R¹ tomado junto con un átomo de anillo adyacente al átomo de nitrógeno al que R¹ está enlazado forma un anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A;

45 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo,

-S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, y -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo; o

50 R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O; cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo,

55

heterociclilo o un resto de cadena de aminoácido de origen natural, o dos R⁴ tomados junto con un átomo de carbono común al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por dos R⁴ comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O; cualquier átomo de carbono sustituible en el anillo A opcionalmente:

- (i) está sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₀-C₄)-carbociclilo; o
- (ii) está sustituido con =O;
- (iii) se toma junto con un átomo del anillo adyacente para formar un carbociclilo saturado de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros; o
- (iv) está espirocondensado a un carbociclilo saturado de 3-7 miembros;

cualquier heteroátomo de N adicional en el anillo A está sustituido con hidrógeno, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, o heterociclilo; cada alquilo o alquilen en la Fórmula Estructural I está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R⁵)(R⁵); cada porción carbociclilo o heterociclilo de un sustituyente del anillo A o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcional e independientemente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -O-alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), N(R⁵)(R⁵) y CN; cada R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), en donde cada alquilo en el grupo representado por R⁵ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄); y cada m es independientemente 1 o 2,

con la condición de que cuando X es hidrógeno, el anillo A no es un radical de piperidina bivalente no sustituido.

En un aspecto de la primera realización, X se selecciona entre halo, -R', -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, N(R)C(O)OR', y N(R)S(O)_mR'; y R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica se usa en terapia, tal como para tratar una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

Otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para tratar una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en un método para prevenir una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para prevenir una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

Breve descripción de los dibujos

Lo anterior será evidente a partir de la siguiente descripción más particular de las realizaciones de los ejemplos de la invención, como se ilustran en los dibujos adjuntos en los que los caracteres de referencia similares se refieren a las mismas partes a lo largo de las diferentes vistas. Los dibujos no están necesariamente a escala, en su lugar se hará énfasis en la ilustración de las realizaciones de la presente invención.

La FIG. 1 es un gráfico de barras que demuestra la eficacia de los Compuestos 102, 143, 130, 126 y 135 a 10 mg/kg IV, BID y 30 mg/kg, BID por vía oral en un modelo de pulmón de *S. pneumoniae* SP160. Linezolid a 5 mg/kg IV, BID y 30 mg/kg, BID por vía oral sirvió como control.

La FIG. 2 es un gráfico de barras que demuestra la eficacia del Compuesto 102 en el modelo de infección de pulmón de ratón inmunocompetente con *S. pneumoniae* SP514, administración oral.

La FIG. 3 es un gráfico de barras que demuestra la eficacia de los

Compuestos 102, 143 y 130 en el modelo de pulmón de MRSA SA191. Los Compuestos 102, 143 y 130 y linezolid se evaluaron a 10 mg/kg IV, BID. Todos los compuestos se ensayaron a 50 mg/kg, BID por vía oral con la excepción de linezolid. Linezolid se evaluó a 30 mg/kg, BID por vía oral.

La FIG. 4 es un gráfico de barras que demuestra la eficacia del Compuesto 102 en un modelo de infección de pulmón de rata con *H. influenzae* HI551.

10 Descripción detallada de la invención

Valores y Valores Alternativos para Variables

La presente invención se dirige a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1. En los siguientes párrafos se proporcionan valores y valores alternativos para variables en la Fórmula Estructural I y para cada una de las realizaciones descritas en el presente documento. Se entiende que la invención abarca todas las combinaciones de las variables de sustituyentes (es decir, R^1 , R^2 , R^3 , etc.) definidas en las reivindicaciones.

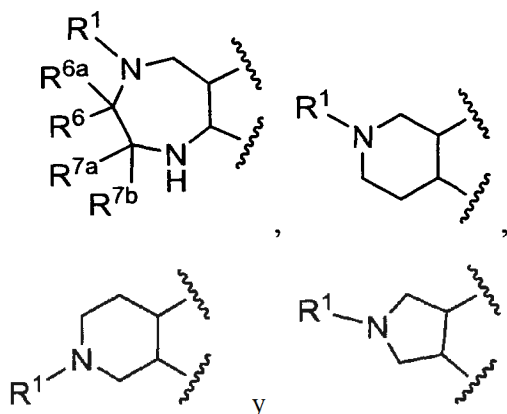
X se selecciona entre halo, -R, -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR', y -N(R)S(O)_mR', en donde cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo; o dos grupos R tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados forman un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros; y R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo.

Como alternativa, X se selecciona entre halo, -R', -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, -N(R)C(O)OR', y -N(R)S(O)_mR', en donde cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo; o dos grupos R tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados forman un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros; y R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo.

En otra realización, X se selecciona entre flúor, cloro, hidrógeno, metoxi, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino. Como alternativa, X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino.

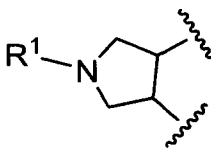
En una realización adicional, X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo, y dimetilamino. Como alternativa, X es metoxi o dimetilamino. Específicamente, X puede ser flúor.

El anillo A se selecciona entre

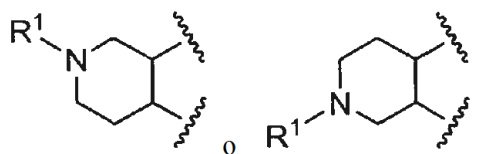


40

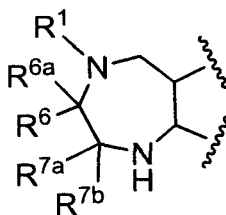
Específicamente, el anillo A puede ser



45 Como alternativa, el anillo A es



Como alternativa, el anillo A es



5

R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo, -C(OHC(R⁴)(R⁴))₀₋₄-N(R²)(R³), -C(O)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)-heterociclilo, -C(O)-carbociclilo, -S(O)_m-[C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³), y -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-carbociclilo, -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo.

10

Como alternativa, R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₂-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₀-C₃)-(heterociclo saturado), -alquilen (C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)-alquilen (C₁-C₃)-N(R²)(R³); en donde cualquier porción de alquilo o alquileno de R¹ o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcionalmente sustituido con flúor o hidroxilo.

15

Además, R¹ se selecciona entre hidrógeno; alquilo (C₁-C₃) lineal opcionalmente sustituido con uno o más de: de 1 a 5 grupos metilo, un solo grupo hidroxilo, un solo grupo metoxi, de 1 a 3 grupos flúor, un solo heterociclo saturado, y un solo cicloalquilo (C₃-C₇); cicloalquilo (C₃-C₇); tetrahydrofurano; y -C(O)-CH₂-N(R²)(R³)

20

Como alternativa, R¹ se selecciona entre etilo, propilo, alquilo (C₃-C₅) ramificado, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilen (C₁-C₃)-ciclopropilo, -C(O)CH₂NH-ciclopentilo, y -C(O)CH₂-pirrolidin-1-ilo, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con flúor. Como alternativa, R¹ se selecciona entre 3-fluoroetilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo, cicloalquilo (C₃-C₅), -C(CH₃)₂-ciclopropilo, -C(O)CH₂NH-ciclopentilo, y -C(O)CH₂-(3-fluoropirrolidin-1-ilo). Como alternativa, R¹ se selecciona adicionalmente entre *terc*-pentilo. En otra alternativa, R¹ se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄). Como alternativa, R¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, isobutilo, y *terc*-butilo.

25

Cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, y -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo; o

30

R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

35

Como alternativa, R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃) y R³ se selecciona entre alquilo (C₁-C₃) y cicloalquilo (C₃-C₇), o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con flúor.

40

En otra alternativa, R² y R³ son simultáneamente metilo; R² es hidrógeno y R³ es cicloalquilo C₃-C₇; o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con flúor.

45

Cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, heterociclilo o un resto de cadena de aminoácido de origen natural.

Como alternativa, dos R⁴ tomados junto con un átomo de carbono común al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por dos R⁴ comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O.

50

Cualquier átomo de carbono sustituible en el anillo A opcionalmente:

- (i) está sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₀-C₄)-carbociclilo; o
- (ii) está sustituido con =O;
- (iii) se toma junto con un átomo del anillo adyacente para formar un carbociclilo saturado de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros;
- o
- (iv) está espirocondensado a un carbociclilo saturado de 3-7 miembros.

Cualquier heteroátomo de N adicional en el anillo A está sustituido con hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo.

Cada alquilo o alquilen en la Fórmula Estructural I está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R⁵)(R⁵).

Cada porción carbociclilo o heterociclilo de un sustituyente del anillo A o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcional e independientemente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -O-alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄)) sustituido con flúor), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁵)(R⁵) y CN.

Cada R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), en donde cada alquilo en el grupo representado por R⁵ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄).

En una alternativa, cuando X es hidrógeno, el anillo A no es un radical de piperidina bivalente no sustituido.

Cada m es independientemente 1 o 2.

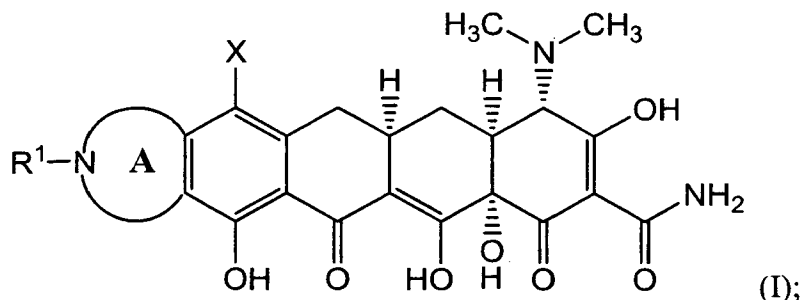
R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y metilo.

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo; o R⁶ tomados junto con R¹ y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo condensado al anillo A, en donde el anillo de pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con -OH o -F; o R⁶ y R^{6a} se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están enlazados para formar un anillo ciclopropilo.

Como alternativa, R⁶ se selecciona entre hidrógeno, (R)-alquilo (C₁-C₄), o -CH₂-fenilo, o R¹ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo de pirrolidinilo condensado al anillo A. Además, R⁶ se selecciona entre hidrógeno, (R)-metilo, (R)-isobutilo, (R)-sec-butilo, (R)-isopropilo, y -CH₂-fenilo. Además, al menos uno de R¹ y R⁶ es distinto de hidrógeno.

R^{7a} y R^{7b} son cada uno hidrógeno. Como alternativa, R^{7a} y R^{7b} se toman juntos para formar =O.

Los inventores desvelan un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en los que:

X se selecciona entre halo, -R, -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, N(R)C(O)OR', y N(R)S(O)_mR', en los que:

cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo, o dos grupos R tomados junto con el átomo o átomos a los que están enlazados forman un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros; y
R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo;

5 el anillo A es un anillo heterocíclico no aromático de 5-7 miembros que contiene opcionalmente 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O además del átomo de nitrógeno indicado, en los que:
R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo, -C(O)-[C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³), -C(O)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)-heterociclilo, -C(O)-carbociclilo, -S(O)_m-[C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³), y -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-carbociclilo, -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo, o

15 R¹ tomado junto con un átomo de anillo adyacente al átomo de nitrógeno al que R¹ está enlazado forma un anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A;

cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, y

20 -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo; o

R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O; cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, heterociclilo o un resto de cadena de aminoácido de origen natural, o

25 dos R⁴ tomados junto con un átomo de carbono común al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por dos R⁴ comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O; cualquier átomo de carbono sustituible en el anillo A opcionalmente:

30 (i) está sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₀-C₄)-carbociclilo; o

(ii) está sustituido con =O;

(iii) se toma junto con un átomo del anillo adyacente para formar un carbociclilo saturado de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros; o

35 (iv) está espirocondensado a un carbociclilo saturado de 3-7 miembros;

cualquier heteroátomo de N adicional en el anillo A está sustituido con hidrógeno, alquilo C₁-C₆, carbociclilo, o heterociclilo; cada alquilo o alquilen en la Fórmula Estructural I está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R⁵)(R⁵);

40 cada porción carbociclilo o heterociclilo de un sustituyente del anillo A o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcional e independientemente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -O-alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁵)(R⁵) y CN;

45 cada R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), en donde cada alquilo en el grupo representado por R⁵ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄); y cada m es independientemente 1 o 2,

50 con la condición de que cuando X es hidrógeno, el anillo A no es un radical de piperidina bivalente no sustituido.

En un aspecto de la primera realización,

55 X se selecciona entre flúor, cloro, hidrógeno, metoxi, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

En un segundo aspecto de la primera realización,

60 X se selecciona entre halo, -R', -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, N(R)C(O)OR', y N(R)S(O)_mR'; y R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, o heterociclilo, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

En un tercer aspecto de la primera realización:

65 X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; en donde los valores para las variables restantes son como se definen en el segundo aspecto de la primera realización o en los valores

o valores alternativos descritos anteriormente.

En un cuarto aspecto de la primera realización,

5 R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₂-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₀-C₃)-(heterociclo saturado), -alquilen (C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)-alquilen (C₁-C₃)-N(R₂)(R₃); en los que:

10 cualquier porción de alquilo o alquilen de R¹ o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcionalmente sustituido con flúor o hidroxilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

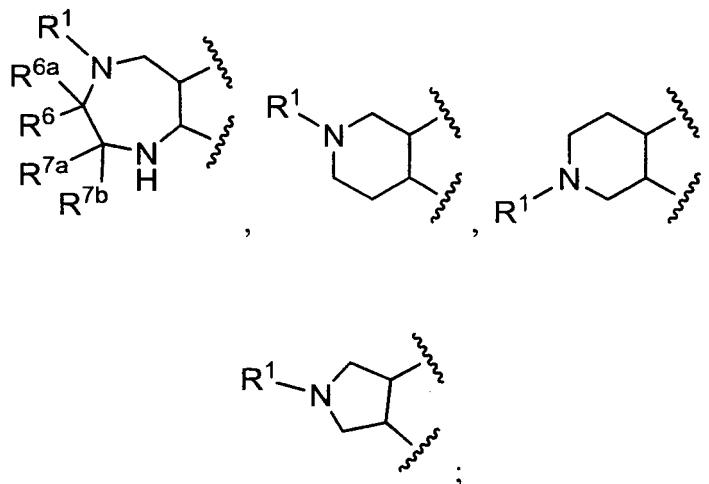
R³ se selecciona entre alquilo (C₁-C₃) y cicloalquilo (C₃-C₇), o

15 R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo está opcionalmente sustituido con flúor, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

20 En un quinto aspecto de la primera realización, en los que: R¹ se selecciona entre hidrógeno; alquilo (C₁-C₃) lineal opcionalmente sustituido con uno o más de: de 1 a 5 grupos metilo, un solo grupo hidroxilo, un solo grupo metoxi, de 1 a 3 grupos flúor, un solo heterociclo saturado, y un solo cicloalquilo (C₃-C₇); cicloalquilo (C₃-C₇); tetrahidrofuranilo; y -C(O)-CH₂-N(R²)(R³), en donde R² y R³ son simultáneamente metilo; R² es hidrógeno y R³ es cicloalquilo C₃-C₇; o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con flúor,

25 en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

En un compuesto de la presente invención, el compuesto se representa mediante la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A se selecciona entre



35 R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

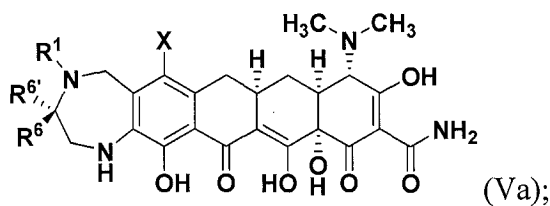
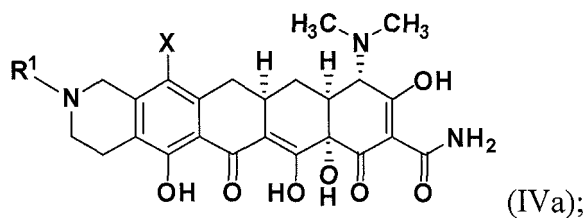
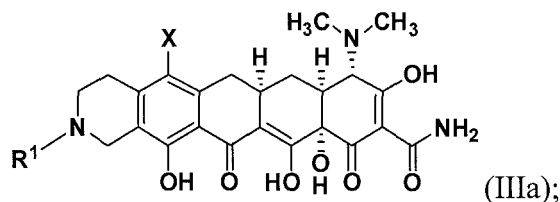
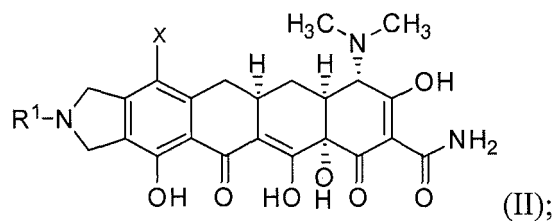
R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo; o

40 R⁶ tomado junto con R¹ y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están enlazados respectivamente forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo condensado al anillo A, en donde el anillo de pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con -OH o -F; o

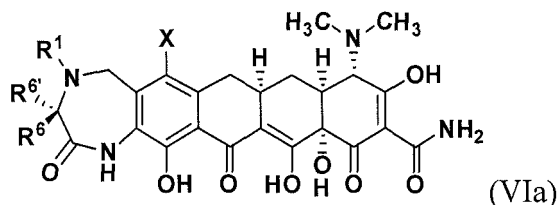
R⁶ y R^{6a} se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están enlazados para formar un anillo ciclopropilo; y

45 R^{7a} y R^{7b} son cada uno hidrógeno o se toman juntos para formar =O; en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización o aspectos de la misma o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente. Las referencias a la segunda realización de la invención son referencias a los compuestos según se han definido en el texto anterior.

50 Por ejemplo, los compuestos de la segunda realización se representan mediante la Fórmula Estructural (II), (IIIa), (IVa), (Va) o (VIa):

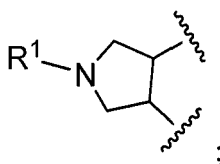


5 o



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera realización o aspectos de la misma, la segunda realización, o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

10 En una tercera realización, el compuesto de la presente invención se representa mediante la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es



15 X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo, y dimetilamino; y

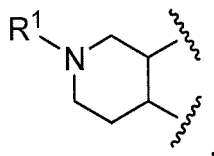
R¹ se selecciona entre etilo, propilo, alquilo (C₃-C₅) ramificado, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilen (C₁-C₃)-ciclopropilo, -C(O)CH₂NH-ciclopentilo, y -C(O)CH₂-pirrolidin-1-ilo, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con flúor, en donde
20 los valores para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realizaciones o aspectos de las mismas o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

En un aspecto específico de la tercera realización, X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo, y

dimetilamino; y

- 5 R^1 se selecciona entre 3-fluoroetilo, propilo, isopropilo, sec-butilo, *terc*-butilo, cicloalquilo (C_3-C_5), $-C(CH_3)_2$ -ciclopropilo, $-C(O)CH_2NH$ -ciclopentilo, $-C(O)CH_2$ -(3-fluoropirrolidin-1-ilo); y cuando X es metoxi o dimetilamino, R^1 se selecciona adicionalmente entre *terc*-pentilo, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realizaciones o aspectos de las mismas o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

- 10 En una cuarta realización, el compuesto de la presente invención se representa mediante la Fórmula Estructural (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que: el anillo A es

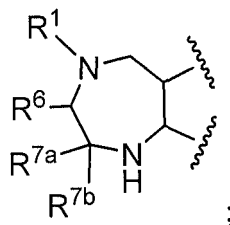


X es flúor; y

- 15 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4), en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realizaciones o aspectos de las mismas o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

- 20 En un aspecto específico de la cuarta realización, R^1 se selecciona entre isopropilo, propilo o etilo, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realizaciones o aspectos de las mismas o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

- 25 En una quinta realización, el compuesto de la presente invención se representa mediante la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que: el anillo A es



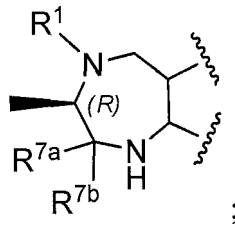
X es flúor;

- 30 R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C_1-C_4);
 R^6 se selecciona entre hidrógeno, (*R*)-alquilo (C_1-C_4), o $-CH_2$ -fenilo, o
 R^1 y R^6 tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo pirrolidinilo condensado al anillo A;
 R^{7a} y R^{7b} son cada uno hidrógeno o se toman juntos para formar $=O$,

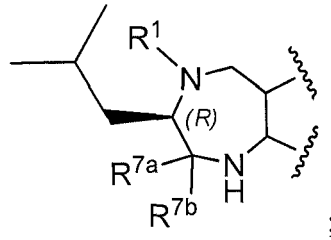
- 35 en los que al menos uno de R^1 y R^6 es distinto de hidrógeno, en donde los valores para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realizaciones o aspectos de las mismas o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

- 40 En un aspecto específico de la quinta realización, R^1 se selecciona entre hidrógeno, metilo, isobutilo, y *terc*-butilo; y

R^6 se selecciona entre hidrógeno, (*R*)-metilo, (*R*)-isobutilo, (*R*)-sec-butilo, (*R*)-isopropilo, y $-CH_2$ -fenilo. "(*R*)" significa la quiralidad en el átomo de carbono al que R^6 está unido. Las estructuras específicas son de la siguiente manera: (*R*)-metilo:

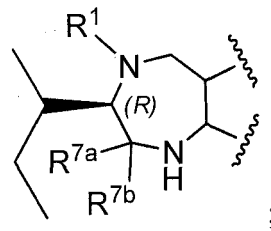


(R)-isobutilo:

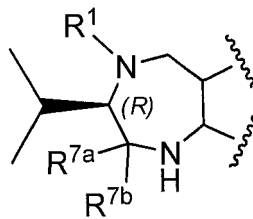


5

(R)-sec-butilo:



y (R)-isopropilo:

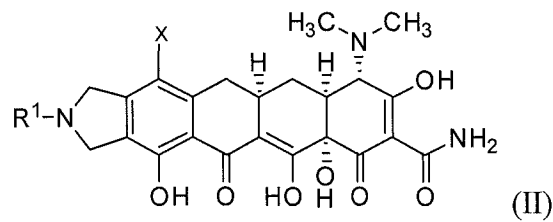


10

Como alternativa, R¹ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo pirrolidinilo condensado al anillo A. Los valores para las variables restantes son como se definen en la primera o segunda realizaciones o aspectos de las mismas o en los valores o valores alternativos descritos anteriormente.

15

Los compuestos a modo de ejemplo representados por la Fórmula Estructural (II) son como se muestran en las Tablas 1-4 siguientes: Tabla 1.



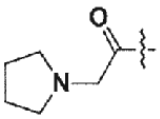
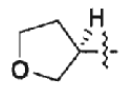
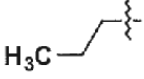
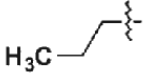
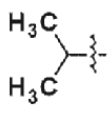
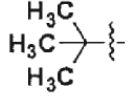
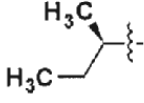
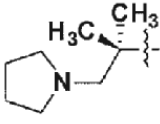
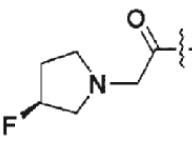
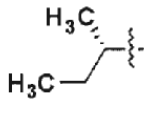
20

Compuesto	X	R ¹
100	F	
101	F	
102	F	
103	N(CH ₃) ₂	
104	F	
105	F	
106	F	
107	F	
108	F	

Compuesto	X	R ¹
109	H	
110	Cl	
111	F	
112	CF ₃	
113	CF ₃	
114	F	
115	N(CH ₃) ₂	
116	CF ₃	
117	Cl	
118	F	

Compuesto	X	R ¹
119	OCH ₃	
120	F	
121	F	
122	F	
123	F	
124	N(CH ₃) ₂	
125	OCH ₃	
126	CF ₃	
127	N(CH ₃) ₂	
128	CF ₃	

Compuesto	X	R ¹
129	F	
130	F	
131	F	
132	F	
133	F	
134	F	
135	N(CH ₃) ₂	
136	F	
137	F	
138	OCH ₃	

Compuesto	X	R ¹
139	F	
140	F	
141	CF ₃	
142	F	
143	F	
144	Cl	
145	OCH ₃	
146	F	
147	F	
148	OCH ₃	

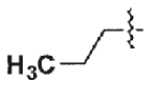
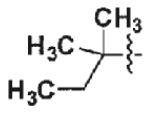
Compuesto	X	R ¹
149	Cl	
150	Cl	

Tabla 2. Compuestos A modo de ejemplo de Fórmula III

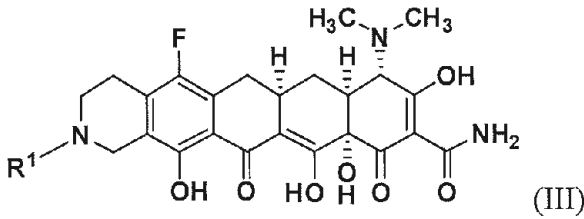
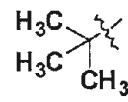
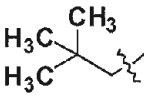
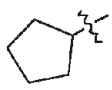
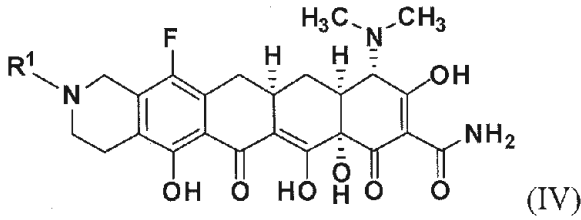
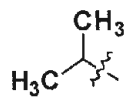
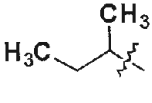
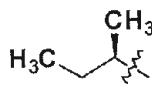
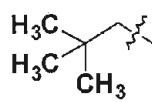
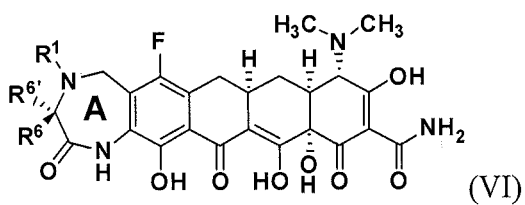
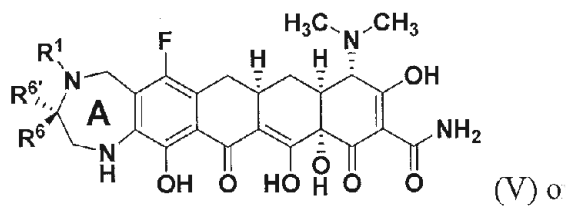
	
Compuesto	R ¹
200	
201	
202	

Tabla 3. Compuestos A modo de ejemplo de Fórmula IV.

	
Compuesto	R ¹
300	
301	
302	
303	

304	
305	
306	
307	
308	

Tabla 4. Compuestos A modo de ejemplo de Fórmula V o VI.



Compuesto	anillo A
400	
401	
402	
403	
404	
405	
406	
407	
408	

Compuesto	anillo A
409	
410	
411	
412	
413	
414	
415	
416	
417	

Compuesto	anillo A
418	
419	
420	
421	
422	
423	
424	
425	
426	

Compuesto	anillo A
427	
428	
429	

En una sexta realización, el compuesto de la invención se representa mediante una de las fórmulas estructurales descritas en las Tablas 1, 2, 3 o 4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una séptima realización, el compuesto de la invención es un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los Compuestos 100, 103, 110, 112, 113, 114, 115, 118, 119, 120, 121, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 132, 135, 138, 141, 142, 143, 144, 145, 148, y 149 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

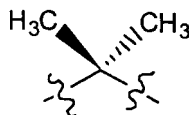
- 5 En una octava realización, el compuesto de la invención es un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los Compuestos 300, 304, y 307 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 En una novena realización, el compuesto de la invención es un compuesto seleccionado entre uno cualquiera de los Compuestos 400, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 412, 413, 416, 417, 419, 421, 422, 423, 424, 427, 428, y 429 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

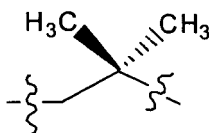
DEFINICIONES

- 15 "Alquilo" significa un radical hidrocarburo alifático monovalente de cadena lineal o ramificada, saturado, opcionalmente sustituido, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por tanto, "alquilo (C₁-C₆)" significa un radical que tiene de 1 - 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "alquilo (C₁-C₆)" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

- 20 "Alquilenos" significa un radical hidrocarburo alifático divalente de cadena lineal o ramificada, saturado, opcionalmente sustituido, que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por tanto, "alquilenos (C₁-C₆)" significa un radical alifático saturado divalente que tiene de 1- 6 átomos de carbono en una disposición lineal, por ejemplo, $-(\text{CH}_2)_n-$, donde n es un número entero de 1 a 6, "alquilenos (C₁-C₆)" incluye metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. Como alternativa, "alquilenos (C₁-C₆)" significa un radical saturado divalente que tiene de 1-6 átomos de carbono en una disposición ramificada, por ejemplo: $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3))-$, $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2)-$, o $-(\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3))-$. Un alquilenos C₃ ramificado específico es



y un alquilenos C₄ específico es



- 30 Cada alquilo o alquilenos en la Fórmula Estructural I está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R⁵)(R⁵).

- 35 "Ariilo" o "aromático" significa un sistema de anillo carbocíclico aromático, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico). En una realización, "ariilo" es un sistema monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros. Los sistemas de ariilo incluyen fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno y antraceno.

- 40 "Carbociclilo" significa un grupo cíclico con únicamente átomos de carbono en el anillo. "Carbociclilo" incluye anillos de hidrocarburo alifático saturado o insaturado de 3-12 miembros o anillos ariilo de 6-12 miembros. Un resto carbociclilo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteado, espiro bicíclico, o policíclico.

- 45 Los carbociclilos monocíclicos son anillos de hidrocarburos alifático cíclico saturados o insaturados o anillos de hidrocarburo aromático que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los carbociclilos monocíclicos incluyen cicloalquilo, cicloalquilenilo, cicloalquiniilo y fenilo.

- 50 Un carbociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

Un carbociclilo bicíclico puenteado tiene dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

- 55 Un carbociclilo espiro bicíclico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

- Los carbociclos policíclicos tienen más de dos anillos (por ejemplo, tres anillos que dan como resultado un sistema de anillo tricíclico) y los anillos adyacentes tienen al menos un átomo de anillo en común. El primer anillo es un carbociclo monocíclico y el resto de las estructuras del anillo son carbociclos monocíclicos o heterociclos monocíclicos. Los sistemas de anillo policíclicos incluyen sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. Un sistema de anillo espiro policíclico tiene al menos dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. Un sistema de anillo policíclico puenteadado tiene al menos dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común.
- 5
- "Cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo alifático cíclico saturado. Por tanto, "cicloalquilo C₃-C₇" significa un radical de hidrocarburo de un anillo hidrocarburo cíclico alifático saturado (de 3-7 miembros). Un cicloalquilo C₃-C₇ incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 10
- "Cicloalqueno" significa un anillo hidrocarburo cíclico alifático que tiene uno o más dobles enlaces en el anillo.
- 15
- "Cicloalquino" significa un anillo hidrocarburo cíclico alifático que tiene uno o más triples enlaces en el anillo.
- "Hetero" se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema de anillo por al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S, y O. "Hetero" también se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema acíclico. Un sistema de anillo hetero o un sistema hetero acíclico puede tener 1, 2, 3 o 4 miembros de átomo de carbono reemplazados por un heteroátomo.
- 20
- "Heterociclo" significa un anillo alifático o aromático, cíclico saturado de 4-12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S. Cuando un heteroátomo es S, este puede estar opcionalmente mono o dioxigenado (es decir, -S(O)- o -S(O)₂-). El heterociclo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteadado, espiro bicíclico o policíclico.
- 25
- "Heterociclo saturado" significa un grupo heterociclo alifático sin ningún grado de insaturación (es decir, ningún doble o triple enlace). Este puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteadado, espiro bicíclico o policíclico.
- 30
- Los ejemplos de heterociclos saturados monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, hexahidropirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, tetrahydro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-1,2-tiazina, isotiazolidina, 1,1-dióxido de isotiazolidina.
- 35
- Un heterociclo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C₃-C₆), tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos condensados incluyen, pero sin limitación, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, indolina, isoindolina, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-dihidrobencodioxazol, 2,3-dihidrobencoditiazol, octahidrobencodioxazol, octahidro-1H-benzo[d]imidazol, octahidrobencoditiazol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, y 3-azabicyclo[3,2,0]heptano.
- 40
- Un heterociclo espiro bicíclico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C₃-C₆). Como alternativa, el segundo anillo es fenilo. Un ejemplo de heterociclo espiro bicíclico incluye, pero sin limitación, azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, 8-azaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, 3-azaespiro[5,5]undecano y 3,9-diazaespiro[5,5]undecano.
- 45
- Un heterociclo bicíclico puenteadado tiene dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclo monocíclico y el otro anillo es un carbociclo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclo monocíclico. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos puenteadados incluyen, pero sin limitación, azabicyclo[3,3,1]nonano, 3-azabicyclo[3,3,1]nonano, azabicyclo[3,2,1]octano, 3-diazabicyclo[3,2,1]octano, 6-azabicyclo[3,2,1]octano y azabicyclo[2,2,2]octano, 2-azabicyclo[2,2,2]octano.
- 50
- Los heterociclos policíclicos tienen más de dos anillos, uno de los cuales es un heterociclo (por ejemplo, tres anillos que dan como resultado un sistema de anillo tricíclico) y teniendo los anillos adyacentes un átomo de anillo en común. Los sistemas de anillo policíclicos incluyen sistemas de anillo condensados, puenteadados y espiro. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. Un sistema de anillo espiro policíclico tiene al menos dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. Un sistema de anillo policíclico puenteadado tiene al menos dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común.
- 55
- "Heteroarilo" o "anillo heteroaromático" significa un radical de anillo monocíclico o bicíclico, heteroaromático, monovalente de 5-12 miembros. Un heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O, y S. Los heteroarilos incluyen, pero sin limitación, furano, oxazol, tiofeno, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazina,
- 60
- 65

1,2,4-triazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,3,5-triazina, imidazol, isotiazol, isoxazol, pirazol, piridazina, piridina, N-óxido de piridina, pirazina, pirimidina, pirrol, tetrazol, y tiazol. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, sistemas de anillo biciclo[4,4,0] y biciclo[4,3,0] condensados, tales como indolizina, indol, isoindol, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, y pteridina.

En una realización particular, cada porción carbocíclico o heterocíclico de un sustituyente del anillo A o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcional e independientemente sustituida. Los sustituyentes a modo de ejemplo incluyen halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -O-alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, y -C(O)-alquilo (C₁-C₄).

"Halógeno" usado en el presente documento, se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de engarce de oxígeno. "Alcoxi (C₁-C₆)" incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

Haloalquilo y halocicloalquilo incluyen grupos mono, poli y perhaloalquilo, donde cada halógeno se selecciona independientemente entre flúor, cloro, y bromo.

"Halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento y cada uno se refiere a flúor, cloro, bromo, o yodo.

"Fluoro" significa -F.

Como se usa en el presente documento, alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor significa un alquilo (C₁-C₄) sustituido con uno o más grupos -F. Los ejemplos de alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor incluyen, pero sin limitación, -CF₃, -CH₂CF₃, -CH₂CF₂H, -CH₂CH₂F y -CH₂CH₂CF₃.

"Resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural" se refiere a cualquier resto de cadena lateral de aminoácido presente en un aminoácido natural.

Otra realización de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende uno o más transportadores y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Transportador farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" significan componentes no terapéuticos que tienen la pureza y calidad suficientes para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administran adecuadamente a un animal o ser humano, normalmente no producen ninguna reacción adversa, y que se usan como vehículo para una sustancia farmacológica (es decir, un compuesto de la presente invención).

También se incluyen las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, una sal de ácido de un compuesto de la presente invención que contiene una amina u otro grupo básico puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, dando como resultado formas de sal aniónicas farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales aniónicas incluyen el acetato, bencenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, y sales trietyoduro.

Las sales de los compuestos de la presente invención que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse mediante reacción con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptables puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

La invención también incluye diversos isómeros y mezclas de los mismos. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono sustituido

asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa un par de moléculas que son imágenes especulares la una de la otra y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente porque contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como R o S, está presente tanto un enantiómero puro como una mezcla de ambas configuraciones.

"Racemato" o "mezcla racémica" significa un compuesto con cantidades equimolares de dos enantiómeros, en el que tales mezclas no muestran actividad óptica; es decir, no rotan el plano de la luz polarizada.

Los compuestos de la invención pueden prepararse en forma de isómeros individuales mediante síntesis específica del isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución óptica convencionales incluyen formar la sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico usando un ácido ópticamente activo (seguido de cristalización fraccionada y regeneración de la base libre), formar la sal de ácido de cada isómero de un par isomérico usando una amina ópticamente activa (seguido de cristalización fraccionada y regeneración del ácido libre), formar un éster o amida de cada uno de los isómeros de un par isomérico usando un ácido ópticamente puro, amina o alcohol (seguido de separación cromatográfica y retirada del auxiliar quiral), o resolver una mezcla isomérica de un material de partida o un producto final usando diversos métodos cromatográficos bien conocidos.

Cuando la estereoquímica de un compuesto desvelado se nombra o representa mediante una estructura, el estereoisómero nombrado o representado un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso puro en relación a los otros estereoisómeros. Cuando un solo enantiómero se nombra o representa mediante una estructura, el enantiómero representado o nombrado es al menos un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 99 % o 99,9 % en peso ópticamente puro. El porcentaje en peso de pureza óptica es la proporción del peso del enantiómero que se presente dividido entre el peso combinado del enantiómero que está presente y el peso de su isómero óptico.

La presente invención también proporciona un compuesto para su uso en un método de tratamiento o prevención en un sujeto con un trastorno o enfermedad que responde a tetraciclina, comprendiendo dicho método administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de del mismo.

"Enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina" se refiere a una enfermedad o trastorno que se puede tratar, prevenir o mitigar de otro modo mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la presente invención. La enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina incluye infecciones, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedad autoinmunitaria, arteriosclerosis, ulceración corneal, enfisema, artritis, osteoporosis, artrosis, esclerosis múltiple, osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, prostatitis, desarrollo e invasión tumoral, metástasis, diabetes, proteinuria diabética, panbronquiolitis, aneurismas aórticos o vasculares, heridas en tejido cutáneo, ojo seco, degeneración ósea, de cartilago, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos, enfermedad cardíaca, diabetes juvenil, bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, que incluyen el resfriado común, granulomatosis de Wegener; dermatosis neutrofilicas y otras enfermedades inflamatorias tales como dermatitis herpetiforme, vasculitis leucocitoclástica, lupus eritematoso ampoloso, psoriasis pustular, eritema elevatum diutinum; vitiligo, lupus eritematoso discoide; pioderma gangrenoso, psoriasis pustular, blefaritis o meibomianitis, enfermedad de Alzheimer, maculopatía degenerativa; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica, serositis aguda y crónica, pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica, fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica, uveítis aguda y crónica, reacciones farmacológicas, picaduras de insecto, quemaduras y quemaduras solares, trastorno de masa ósea, lesión pulmonar aguda, trastornos pulmonares crónicos, isquemia, ictus o ictus isquémico, herida cutánea, aneurisma aórtico o vascular, retinopatía diabética, ictus hemorrágico, angiogénesis y otros estados para los que se ha observado que los compuestos de tetraciclina son activos (véase, por ejemplo las Patentes de Estados Unidos números 5.789.395; 5.834.450; 6.277.061 y 5.532.227, cada una de las cuales está incorporada expresamente en este documento por referencia).

Además, está abarcado un método para tratar cualquier enfermedad o patología que se podría beneficiar de modular la expresión y/o función del óxido nítrico, metaloproteasas, mediadores pro-inflamatorios y citocinas, especies de oxígeno reactivas, componentes de la respuesta inmunitaria, incluyendo quimiotaxis, transformación de linfocitos, hipersensibilidad retardada, producción de anticuerpos, fagocitosis y metabolismo oxidativo de fagocitos. Está abarcado un método para tratar cualquier enfermedad o patología que se podría beneficiar de modular la expresión y/o función de la proteína C-reactiva, rutas de señalización (por ejemplo, ruta de señalización de FAK) y/o aumento de la expresión de COX-2 y producción de PGE₂. Está abarcado un método para tratar cualquier enfermedad o patología que se podría beneficiar de la inhibición de la neovascularización.

Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir o tratar enfermedades de mamífero y veterinarias importantes tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y estructuras cutáneas que incluyen heridas, celulitis y abscesos, infecciones del oído, nariz y garganta y mastitis. Además también están incluidos métodos para tratar neoplasias usando compuestos de tetraciclina de la invención (van der Bozert et al., Cancer Res.,

48: 6686-6690 (1988)).

5 Las infecciones que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, infecciones cutáneas, infecciones GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genito-urinarias, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de los senos, infecciones del oído medio, infecciones sistémicas, infecciones intra-abdominales, pielonefritis, neumonía, vaginosis bacteriana, angina estreptocócica, prostatitis bacteriana crónica, infecciones ginecológicas y pélvicas, enfermedades bacterianas de transmisión sexual, infecciones oculares y óticas, cólera, gripe, bronquitis, acné, psoriasis, rosácea, impétigo, malaria, enfermedad de transmisión sexual que incluye sífilis y gonorrea, enfermedad del legionario, enfermedad de Lyme, fiebre de las de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tífus, peste bubónica, gangrena gaseosa, infecciones adquiridas en el hospital, leptospirosis, tos ferina, carbunco e infecciones causadas por los agentes responsables del linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión o psitacosis. Las infecciones pueden ser infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas (incluyendo las que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina).

15 En una realización, la infección es una infección respiratoria. En un aspecto particular, la infección respiratoria es Neumonía Bacteriana Extrahospitalaria (CABP). En una realización más particular, la infección respiratoria, por ejemplo, CABP, está causada por una bacteria seleccionada entre *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.

20 En otra realización, la infección es una infección cutánea. En un aspecto particular, la infección cutánea es una infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras (ABSSSI). En una realización más particular, la infección cutánea, por ejemplo ABSSSI, está causada por una bacteria seleccionada entre *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

25 En una realización, la infección puede estar causada por una bacteria (por ejemplo, una bacteria anaerobia o aerobia).

30 En otra realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva. En un aspecto específico de esta realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva seleccionada entre la clase de Bacilli, incluyendo, pero sin limitación, *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp.; filo de Actinobacteria, incluyendo, pero sin limitación, *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Actinobacteria* spp., y la clase Clostridia, incluyendo, *Clostridium* spp.

35 En otra realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva seleccionada entre *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

40 En otra realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa. En un aspecto de esta realización, la infección está causada por un filo de Proteobacteria (por ejemplo, Betaproteobacteria y Gammaproteobacteria), incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias de ácido acético, *Legionella* o alfa-proteobacteria tal como *Wolbachia*. En otro aspecto, la invención está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada entre cianobacterias, espiroquetas, bacterias verdes del azufre o verdes no de azufre. En un aspecto específico de esta realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada entre *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* incluyendo las que contienen β -lactamasas y/o carbapenemasas de amplio espectro), *Bacteroidetes* (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellaceae* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (por ejemplo *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (por ejemplo, *Moraxella catarrhalis*), cualquier especie de *Proteaeae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp., y *Campylobacter* spp. En una realización particular, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada entre el grupo que consiste en *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp. En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado entre el grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus* y *E. faecalis*.

55 En otra realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada entre *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.

En una realización, la infección está causada por un organismo que se desarrolla intracelularmente como parte de su proceso de infección.

60 En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado entre el grupo que consiste en el orden Rickettsiales; filo Chlamydiae; orden Chlamydiales; *Legionella* spp.; clase Mollicutes, incluyendo *Mycoplasma* spp. (por ejemplo *Mycoplasma pneumoniae*); *Mycobacterium* spp. (por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*) y el filo Spirochaetales (por ejemplo *Borrelia* spp. y *Treponema* spp.).

65 En otra realización, la infección está causada por un organismo de Biodefensa de Categoría A como se describe en <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Los ejemplos de organismos de Categoría A incluyen, pero sin limitación, *Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), *Clostridium botulinum* (botulismo) o *Francisella*

tularensis (tularemia). En otra realización, la infección es una infección por *Bacillus anthracis*. La "infección por *Bacillus anthracis*" incluye cualquier estado, enfermedad o trastorno causado o que se produce por la exposición o supuesta exposición a *Bacillus anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias de *Bacillus cereus*.

- 5 Las infecciones adicionales que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, carbunco, botulismo, peste bubónica y tularemia.

En otra realización, la infección está causada por un organismo de biodefensa de Categoría B como se describe en <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Los ejemplos de organismos de Categoría B incluyen, pero sin limitación, *Brucella* spp, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* 0157:H7, *Shigella* spp., *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, enterotoxina estafilocócica B, *Rickettsia prowazekii*, *Vibrio cholerae* y *Cryptosporidium parvum*.

- 15 Otras infecciones adicionales que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, brucelosis, infección por *Clostridium perfringens*, enfermedad de origen alimentario, muermo, melioidosis, psitacosis, fiebre Q y enfermedades transmitidas a través del agua.

En otra realización más, la infección puede estar causada por uno o más de uno de los organismos que se han descrito anteriormente. Los ejemplos de tales infecciones incluyen, pero sin limitación, infecciones intra-abdominales (con frecuencia una mezcla de especies gramnegativas tales como *E. coli* y un anaerobio tal como *B. fragilis*), pie diabético (diversas combinaciones de *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* spp., anaerobios (S.E. Dowd, et al., PloS one 2008;3:e3326 y enfermedad respiratoria (especialmente en pacientes que tienen infecciones crónicas tales como fibrosis quística - por ejemplo, *S. aureus* más *P. aeruginosa* o *H. influenzae*, patógenos atípicos), heridas y abscesos (diversas bacterias gramnegativas y grampositivas, de forma notable MSSA/MRSA, estafilococos negativos a coagulasa, enterococos, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*) e infecciones del torrente sanguíneo (el 13 % eran polimicrobianas (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004;39: 311-317).

En una realización, la infección está causada por un organismo resistente a uno o más antibióticos.

- 30 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a tetraciclina o cualquier miembro de primera y segunda generación de antibióticos de tetraciclina (por ejemplo, doxiciclina o minociclina).

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a meticilina.

- 35 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a vancomicina.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a una quinolona o fluoroquinolona.

- 40 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a tigeciclina o cualquier otro derivado de tetraciclina. En una realización particular, la infección está causada por un organismo resistente a tigeciclina.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a una β -lactama o antibiótico cefalosporina o un organismo resistente a penems o carbapenems.

- 45 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a un péptido antimicrobiano o un tratamiento terapéutico biosimilar. Los péptidos antimicrobianos (también denominados péptidos de defensa del hospedador) son un componente conservado evolutivamente de la respuesta inmunitaria innata y se encuentran en todas las clases de vida. En este caso, el péptido antimicrobiano se refiere a cualquier molécula de origen natural o cualquier molécula semi/sintética que sea análoga a los péptidos aniónicos, péptidos α -helicoidales catiónicos lineales, péptidos catiónicos enriquecidos en aminoácidos específicos (es decir, ricos en prolina, arginina, fenilalanina, glicina, triptófano) y péptidos aniónicos y catiónicos que contienen cisteína y forman enlaces disulfuro.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a macrólidos, lincosamidas, antibióticos de estreptogramina, oxazolidinonas y pleuromutilinas.

- 55 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a PTK0796 (7-dimetilamino, 9-(2,2-dimetil-propil)- aminometilciclina).

- 60 En otra realización, la infección está causada por un patógeno con resistencia múltiple a fármacos (que tiene resistencia intermedia o completa a cualquiera de dos o más antibióticos).

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina no es una infección bacteriana. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención son esencialmente no antibacterianos. Por ejemplo, los compuestos no antibacterianos de la invención pueden tener valores de MIC superiores a aproximadamente 4 μ g/ml (medidos mediante ensayos conocidos en la técnica y/o el ensayo dado en el Ejemplo 151. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención tienen efectos tanto antibacterianos como no antibacterianos.

La enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina también incluye enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a un proceso inflamatorio (IPAS). La expresión "estado asociado a un proceso inflamatorio" incluye estados en los que están implicados la inflamación o factores inflamatorios (por ejemplo, metaloproteinasas de matriz (MMP), óxido nítrico (NO), TNF, interleucinas, proteínas plasmáticas, sistemas de defensa celular, citocinas, metabolitos lipídicos, proteasas, radicales tóxicos, moléculas de adhesión, etc.) o están presentes en un área en cantidades anómalas, por ejemplo, en cantidades que pueden ser ventajosas para alterar, por ejemplo, para beneficiar al sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta del tejido vivo a lesión. La causa de la inflamación puede deberse a un daño físico, sustancias químicas, microorganismos, necrosis tisular, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de corta duración, durando solamente unos pocos días. Sin embargo, si dura más tiempo, entonces puede denominarse inflamación crónica.

Los IPAS incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios generalmente están caracterizados por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de función. Los ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación y traumatismo), agentes químicos (por ejemplo toxinas y sustancias cáusticas), necrosis tisular y diversos tipos de reacciones inmunológicas.

Los ejemplos de trastornos inflamatorios que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, artrosis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, incluyendo difteria y pertusis); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias de las vías superiores, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; trastorno inflamatorio del intestino; cistitis y uretritis aguda y crónica; vasculitis; septicemia; nefritis; pancreatitis; hepatitis; lupus; trastornos inflamatorios de la piel incluyendo, por ejemplo, eczema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acné rosácea y dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insecto; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas) y quemadura solar.

Los IPAS también incluyen estados asociados a metaloproteinasa de matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades anómalas de MMP o de la actividad de MMP. Los ejemplos de estados asociados a metaloproteinasa de matriz ("MMPAS") que pueden tratarse usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, arteriosclerosis, ulceración corneal, enfisema, artrosis, esclerosis múltiple (Liedtke et al., *Ann. Neurol.* 1998, 44: 35-46; Chandler et al., *J. Neuroimmunol.* 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, trastornos inflamatorios, desarrollo e invasión tumoral (Stetler-Stevenson et al., *Annu. Rev. Cell Biol.* 1993, 9: 541-73; Tryggvason et al., *Biochim. Biophys. Acta* 1987, 907: 191-217; Li et al., *Mol. Carcinog.* 1998, 22: 84-89), metástasis, lesión pulmonar aguda, ictus, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas tisulares de la piel, ojo seco, degradación de hueso y cartilago (Greenwald et al., *Bone* 1998, 22: 33-38; Ryan et al., *Curr. Op. Rheumatol.* 1996, 8: 238-247). Otros MMPAS incluyen los que se han descrito en las Patentes de Estados Unidos números 5.459.135; 5.321.017; 5.308.839; 5.258.371; 4.935.412; 4.704.383, 4.666.897 y RE 34.656.

En una realización adicional, los IPAS incluyen trastornos descritos en las patentes de Estados Unidos números 5.929.055 y 5.532.227.

La enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina también incluye enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a NO. La expresión "estados asociados a NO" incluye estados que implican o están asociados con óxido nítrico (NO) u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). El estado asociado a NO incluye estados que están caracterizados por cantidades anómalas de NO y/o iNOS. Preferiblemente, el estado asociado a NO se puede tratar administrando compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, enfermedades y estados descritos en las Patentes de Estados Unidos números 6.231.894; 6.015.804; 5.919.774 y 5.789.395 también están incluidos como estados asociados a NO.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a NO que se pueden tratar usando los compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), enfermedad cardíaca (lesión asociada a reperusión después de infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, artrosis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacterianas, víricas y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insecto; quemaduras (térmica, química y eléctrica) y quemadura solar.

En otra realización la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es cáncer. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen

5 todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas, por ejemplo, adenocarcinomas y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular o en los que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. Los sarcomas incluyen de forma general tumores cuyas células están incluidas en una sustancia fibrilar u homogénea tal como el tejido conjuntivo embrionario. Los ejemplos de carcinomas que se pueden tratar usando los métodos de la invención incluyen, pero sin limitación, carcinomas de la próstata, mama, ovario, testículo, pulmón, colon y mama. Los métodos de la invención no están limitados al tratamiento de estos tipos de tumor sino que se aplican a cualquier tumor sólido procedente de cualquier sistema orgánico. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar incluyen, pero sin limitación, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma ovárico, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón, así como otros diversos cánceres. Los métodos de la invención también causan la inhibición del desarrollo de cáncer en adenocarcinomas, tales como, por ejemplo, los de la próstata, mama, riñón, ovario, testículo y colon. En una realización, los cánceres tratados mediante los métodos de la invención incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos números 6.100.248; 5.843.925; 5.837.696 o 5.668.122.

15 Como alternativa, los compuestos de tetraciclina pueden ser útiles para prevenir o reducir la probabilidad de recurrencia del cáncer, por ejemplo, para tratar el cáncer residual después de resección quirúrgica o radioterapia. Los compuestos de tetraciclina útiles de acuerdo con la invención son especialmente ventajosos ya que son sustancialmente no tóxicos en comparación con otros tratamientos del cáncer.

20 En una realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con terapia de cáncer convencional, tal como, pero sin limitación, quimioterapia.

25 Los ejemplos de estados que responden a tetraciclina que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también incluyen trastornos neurológicos que incluyen trastornos tanto neuropsiquiátricos como neurodegenerativos, pero no están limitados a los mismos, tales como enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con enfermedad de Alzheimer (tal como enfermedad de Pick), enfermedad de Parkinson y de cuerpos difusos de Lewy, demencia senil, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilíes de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), parálisis supranuclear progresiva, epilepsia y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; trastornos de la función autónoma tales como hipertensión y trastornos del sueño y trastornos neuropsiquiátricos, tales como depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad o trastornos de fobia; trastornos del aprendizaje o memoria, por ejemplo, amnesia o pérdida de memoria relacionada con la edad, trastorno por déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, manía, trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos por uso de sustancias psicoactivas, ansiedad, fobias, trastorno de pánico así como trastorno afectivo bipolar, por ejemplo, trastorno (anímico) afectivo bipolar grave (BP-1), trastornos neurológicos afectivos bipolares, por ejemplo, migraña y obesidad.

35 Otros trastornos neurológicos incluyen, por ejemplo, los enumerados en el Manual de Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM) de la Asociación Psiquiátrica Americana.

40 En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es la diabetes. La diabetes que se puede tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluye, pero sin limitación, diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes de tipo I o diabetes de tipo II. En una realización adicional, la glucosilación de proteínas no se ve afectada por la administración de los compuestos de tetraciclina de la invención. En otra realización, el compuesto de tetraciclina de la invención se administra en combinación con terapias antidiabéticas convencionales, tales como la terapia con insulina.

45 En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es un trastorno de la masa ósea. Los trastornos de la masa ósea que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen trastornos en los que los huesos de un sujeto tienen trastornos y estados en los que la formación, reparación o remodelación del hueso es ventajosa. Por ejemplo, los trastornos de la masa ósea incluyen osteoporosis (por ejemplo, una disminución en la resistencia y densidad del hueso), fracturas óseas, formación ósea asociada con procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de los huesos frágiles), hipofosfatasa, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea de mieloma y el agotamiento de calcio en hueso, tal como el que está relacionado con el hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de la masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelación de hueso es ventajosa para el sujeto así como todos los demás trastornos asociados con los huesos o el sistema esquelético de un sujeto que se pueden tratar con los compuestos de tetraciclina de la invención. En una realización adicional, los trastornos de la masa ósea incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos números 5.459.135; 5.231.017; 5.998.390; 5.770.588; RE 34.656; 5.308.839; 4.925.833; 3.304.227 y 4.666.897.

60 En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es la lesión pulmonar aguda. Las lesiones pulmonares agudas que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen síndrome de distrés respiratorio del adulto (ARDS), síndrome post-bomba (PPS) y traumatismo. Los traumatismos incluyen cualquier lesión en el tejido vivo causada por un agente o acontecimiento extrínseco. Los ejemplos de traumatismo incluyen, pero sin limitación, lesiones por accidente, contacto con una superficie dura o corte u otra lesión en los pulmones.

La enfermedad o trastornos que responden a tetraciclina de la invención también incluyen trastornos pulmonares crónicos. Los ejemplos de trastornos pulmonares crónicos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, pero sin limitación, asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema. En una realización adicional, los trastornos pulmonares agudos y/o crónicos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen los descritos en las Patentes de Estados Unidos números 5.977.091; 6.043.231; 5.523.297 y 5.773.430.

En otra realización más, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es isquemia, ictus o ictus isquémico.

En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar tales trastornos como se ha descrito anteriormente y en las Patentes de Estados Unidos números 6.231.894; 5.773.430; 5.919.775 y 5.789.395.

En una realización adicional más, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar el dolor, por ejemplo, dolor inflamatorio, nociceptivo o neuropático. El dolor puede ser agudo o crónico.

En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es una herida cutánea. La invención también proporciona un método para mejorar la respuesta de cicatrización del tejido epitelializado (por ejemplo, piel, mucosas) a una lesión traumática aguda (por ejemplo, corte, quemadura, raspadura, etc.). El método incluye usar un compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar la capacidad de tejido epitelializado para cicatrizar heridas agudas. El método puede aumentar la velocidad de acumulación de colágeno o del tejido que cicatriza. El método también puede disminuir la actividad proteolítica en el tejido epitelializado disminuyendo la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de las MMP. En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a la superficie de la piel (por ejemplo, por vía tópica). En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una herida cutánea y otros trastornos tales como se describen, por ejemplo, en las Patentes de Estados Unidos números 5.827.840; 4.704.383; 4.935.412; 5.258.371; 5.308.839. 5.459.135; 5.532.227 y 6.015.804.

En otra realización más, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es un aneurisma aórtico o vascular en el tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene o que está en riesgo de tener un aneurisma aórtico o vascular, etc.). El compuesto de tetraciclina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser eficaz para reducir el tamaño del aneurisma vascular o se puede administrar al sujeto antes de la aparición del aneurisma vascular de tal forma que se evita el aneurisma. En una realización, el tejido vascular es una arteria, por ejemplo, la aorta, por ejemplo, la aorta abdominal. En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención se usan para tratar trastornos descritos en las Patentes de Estados Unidos números 6.043.225 y 5.834.449.

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar en solitario o en combinación con uno o más agentes terapéuticos en los métodos de la invención descritos en este documento.

La expresión "en combinación con" otro agente terapéutico o tratamiento incluye la co-administración del compuesto de tetraciclina y los otros agentes terapéuticos o el tratamiento como una forma farmacéutica de combinación única o como múltiples formas farmacéuticas separadas, la administración en primer lugar del compuesto de tetraciclina, seguido del otro agente terapéutico o el tratamiento y la administración del otro agente terapéutico o tratamiento en primer lugar, seguido del compuesto de tetraciclina.

El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conozca en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina. La elección del agente o agentes terapéuticos adicionales se basa en la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina particular que se está tratando. Tal elección pertenece al conocimiento del médico responsable del tratamiento. Además, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que sea beneficioso para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar solos o en combinación con uno o más antibióticos y/o inmunomoduladores (por ejemplo, ácido desoxicólico, macrocina, abatacept, belatacept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, afelimomab, golimumab y FKBP/ciclofilina/calcineurina: tacrolimus, ciclosporina, pimecrolimus).

Como se usa en la presente memoria, el término "sujeto" significa un mamífero que necesita tratamiento o prevención, por ejemplo, animales de compañía (por ejemplo, perros y gatos), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas y cabras) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones y cobayas). Generalmente, el sujeto es un ser humano que necesita el tratamiento especificado.

Como se usa en la presente memoria, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a obtener el efecto farmacológico y/o

fisiológico deseado. El efecto puede incluir conseguir, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcialmente o totalmente el alcance de la enfermedad, trastorno o síndrome; mitigar o mejorar un síntoma clínico o indicador asociado con el trastorno; retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad de la progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.

5 Como se usa en la presente memoria “prevenir” o “prevención” se refiere a reducir la probabilidad de la aparición o desarrollo de enfermedad, trastorno o síndrome.

10 Una “cantidad eficaz” significa la cantidad de agente de compuesto activo que provoca la respuesta biológica deseada en un sujeto. En una realización, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1.000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.

15 La invención incluye además el proceso para preparar la composición que comprende mezclar uno o más de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional e incluye las composiciones que se producen de tal proceso, proceso que incluye técnicas farmacéuticas convencionales.

20 Las composiciones de la invención incluyen formulaciones para administración por vía ocular, oral, nasal, transdérmica, tópica con o sin oclusión, intravenosa (tanto en bolo como en infusión), inhalables e inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral). La composición puede estar en una forma farmacéutica unitaria tal como un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, solución ocular estéril o dispositivo de administración ocular (tal como una lente de contacto que facilita la liberación inmediata, liberación sincronizada o liberación sostenida), solución o suspensión parenteral, aerosol o pulverizador líquido dosificado, gota, ampolla, dispositivo autoinyector o supositorio; para la administración por vía ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral o rectal o mediante inhalación o insuflación.

25 Las composiciones de la invención adecuadas para la administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, cápsulas (incluyendo cada uno formulaciones de liberación inmediata, liberación sincronizada y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como soluciones, jarabes, elixires, emulsiones y suspensiones. Las formas útiles para la administración ocular incluyen soluciones estériles o dispositivos de suministro ocular. Las formas útiles para la administración parenteral incluyen soluciones, emulsiones y suspensiones estériles.

30 Las composiciones de la invención se pueden administrar de una forma adecuada para la administración una vez por semana o una vez al mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo puede adaptarse para proporcionar una preparación de liberación prolongada para la inyección intramuscular (por ejemplo, una sal decanoato) o para proporcionar una solución para la administración oftálmica.

35 La forma farmacéutica que contiene la composición de la invención contiene una cantidad eficaz del principio activo necesaria para proporcionar un efecto terapéutico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0,5 mg (preferiblemente de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0,5 mg) de un compuesto de la invención o forma de sal del mismo y se puede constituir en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. La composición se puede administrar de aproximadamente de 1 a aproximadamente 5 veces por día. Se puede emplear la administración diaria o la administración post-periódica.

40 Para la administración oral, la composición está preferiblemente en forma de un comprimido o cápsula que contiene, por ejemplo, de 500 a 0,5 miligramos del compuesto activo. Las dosificaciones variarán dependiendo de factores asociados con el paciente particular que se está tratando (por ejemplo, edad, peso, dieta y momento de administración), la gravedad de la afección que se está tratando, el compuesto que se está empleando, el modo de administración y la concentración de la preparación.

45 La composición oral se formula preferiblemente como una composición homogénea, en la que el principio activo está dispersado de forma uniforme a lo largo de la mezcla, el cual se puede subdividir de forma sencilla en formas farmacéuticas que contienen cantidades iguales de un compuesto de la invención. Preferiblemente, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con uno o más vehículos farmacéuticos opcionalmente presentes (tales como almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, deslizante, aglutinante y disgregante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes opcionalmente presentes (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, saborizantes, conservantes, agentes colorantes y jarabe), uno o más componentes para la formación de comprimidos convencionales opcionalmente presentes (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico y cualquiera de diversas gomas) y un diluyente opcional (tal como agua).

50 Los agentes aglutinantes incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales (por ejemplo, glucosa y beta-lactosa), edulcorantes de maíz y gomas naturales y sintéticas (por ejemplo, goma arábiga y tragacanto). Los agentes disgregantes incluyen almidón, metilcelulosa, agar y bentonita.

Los comprimidos y cápsulas representan una forma farmacéutica unitaria oral ventajosa. Los comprimidos pueden

- recubrirse con azúcar o recubrirse con película usando técnicas convencionales. Los comprimidos también pueden cubrirse o componerse de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada prolongado. La forma farmacéutica puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, en la que el componente externo está en forma de una envuelta sobre el componente interno. Los dos componentes pueden separarse además por una capa que resiste disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrasa o sostiene la liberación. Se puede usar diversos materiales de capa o recubrimiento entéricos y no entéricos (tales como ácidos poliméricos, gomas laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).
- 5
- 10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante una composición de liberación lenta, en la que la composición incluye un compuesto de la invención y un vehículo de liberación lenta biodegradable (por ejemplo, un vehículo polimérico) o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).
- 15 Los vehículos de liberación lenta biodegradables y no biodegradables se conocen bien en la técnica. Los vehículos biodegradables se usan para formar partículas o matrices que retienen un agente o agentes activos y que se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico y similares) para liberar el agente. Tales partículas se degradan/disuelven en fluidos corporales para liberar el compuesto o los compuestos activos en su interior. Las partículas son preferiblemente nanopartículas o nanoemulsiones (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferiblemente de aproximadamente 50-200 nm de diámetro y lo más preferiblemente de aproximadamente 100 nm de diámetro). En un proceso para preparar una composición de liberación lenta, en primer lugar un vehículo de liberación lenta y un compuesto de la invención se disuelven o dispersan en un disolvente orgánico. La mezcla resultante se añade a una solución acuosa que contiene un agente o agentes tensioactivos opcionales para producir una emulsión. Después se evapora el disolvente orgánico de la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención.
- 20
- 25
- El compuesto divulgado en la presente memoria puede incorporarse para la administración por vía oral o mediante inyección en una forma líquida tal como soluciones acuosas, jarabes aromatizados de forma adecuada, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinil-pirrolidona y gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión aromatizados de forma adecuada también pueden incluir gomas sintéticas y naturales. Para la administración parenteral se desean suspensiones y soluciones estériles. Se emplean preparaciones isotónicas, que contienen generalmente conservantes adecuados, cuando se desea la administración intravenosa.
- 30
- 35
- Los compuestos se pueden administrar por vía parenteral mediante inyección. Una formulación parenteral puede consistir en el principio activo disuelto en o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables comprenden habitualmente disolventes acuosos y otros componentes opcionales para favorecer la solubilidad o la conservación. Tales disolventes acuosos incluyen agua estéril, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Otros componentes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y aceite de sésamo) y disolventes orgánicos (tales como solcetal, glicerol y formilo). Se puede emplear un aceite no volátil estéril como un disolvente o agente de suspensión. La formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el principio activo en el vehículo líquido por lo que la unidad de dosificación final contiene de 0,005 al 10 % en peso del principio activo. Otros aditivos incluyen conservantes, isotonizantes, solubilizantes, estabilizantes y agentes que mitigan el dolor. Se pueden preparar también suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos o agentes de suspensión.
- 40
- 45
- 50
- Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado.
- En otra realización, los compuestos de esta invención pueden administrarse directamente a los pulmones mediante inhalación.
- 55
- Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica o potenciar usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico.
- 60
- 65
- Para la administración ocular, la composición está preferiblemente en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferiblemente como formulaciones de gotas oculares y se cargan en recipientes apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo, un cuentagotas equipado con una pipeta adecuada. Preferiblemente, las composiciones son estériles y a base de agua, usando agua purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso de polioxietileno; b) un agente espesante tal como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo y polivinilpirrolidonas, generalmente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 % (p/vol); c) (como una alternativa a o además de almacenar la

composición en un envase que contiene nitrógeno y que incluye opcionalmente un absorbedor de oxígeno libre tal como Fe), un anti-oxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico, tiosulfato sódico o hidroxitolueno butilado a una concentración de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 0,1 % (p/vol); d) etanol a una concentración de aproximadamente 0,01 a 0,5 % (p/vol); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, tampón, conservante y/o agente de control del pH. El pH de la composición oftálmica está de forma deseable en el intervalo de 4 a 8.

En ciertas realizaciones, la composición de esta invención incluye uno o más agentes adicionales. El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que sea capaz de tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina. Como alternativa, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que sea beneficioso para un paciente cuando se administra en combinación con el compuesto de tetraciclina en esta invención.

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a realizaciones a modo de ejemplo de la misma, se entenderá por los expertos en la materia que se puedan realizar en la misma diversos cambios en la forma y en los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

Ejemplos

Las siguientes abreviaturas se usan a lo largo de la solicitud.

20	Ac	acetilo
	AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
	ac	acuoso
	Bn	bencilo
	Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
25	Bu	butilo
	Cbz	benciloxicarbonilo
	Cy	triciclohexilfosfina
	dba	dibencilidenoacetona
	DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
30	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DME	1,2-dimetoxietano
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	DMPU	1,3-dimetil-3,4-5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidona
35	DMSO	dimetilsulfóxido
	EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
	ESI	ionización por electronebulización
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
40	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
	<i>i</i>	iso
	IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
	LDA	diisopropilamida de litio
45	LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
	LTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio
	MeOH	metanol
	Ms	metanosulfonilo
	EM	espectrometría de masas
50	MTBE	metil éter de <i>tert</i> -butilo
	PM	peso molecular
	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
	NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
	RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
55	Ph	fenilo
	Pr	propilo
	s	secundario
	<i>t</i>	terciario
	TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletildiamina
60	TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
	TEA	triethylamina
	Tf	trifluorometanosulfonilo
	TFA	ácido trifluoroacético
	TFAA	anhídrido trifluoroacético
65	THF	tetrahidrofurano
	TLC	cromatografía en capa fina

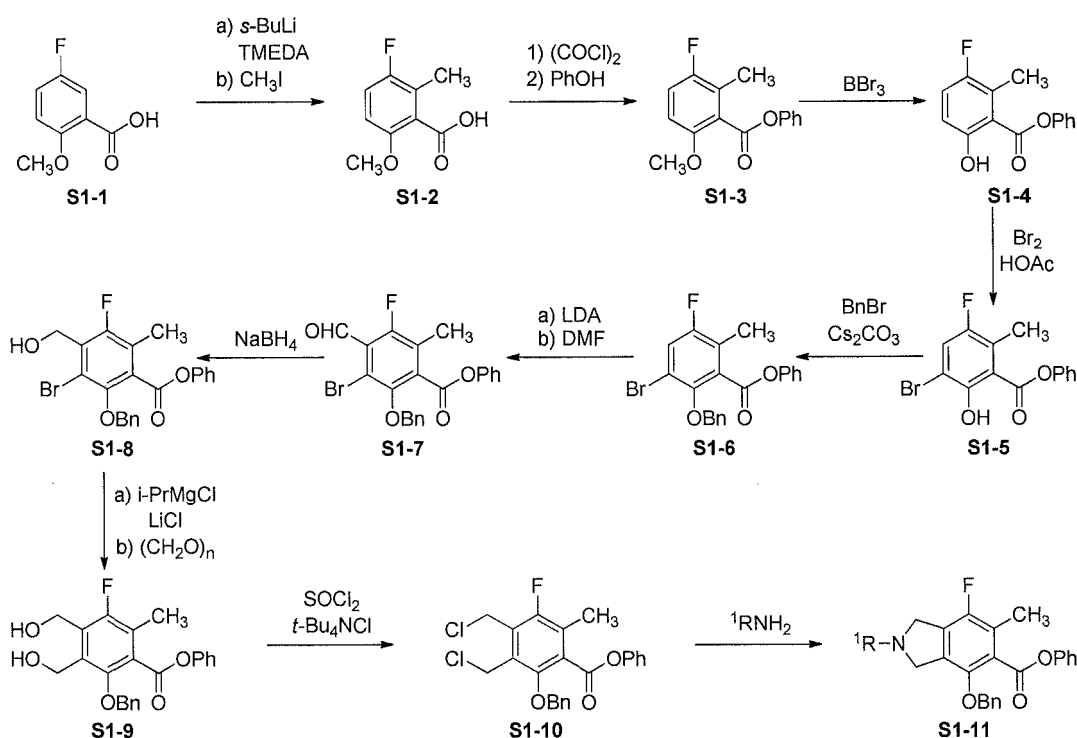
Ts para-toluenosulfonilo
 TsOH ácido para-toluenosulfónico
 Xantphos 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

5 En la sección de ejemplos se exponen procedimientos detallados para cada una de las etapas representadas en los siguientes Esquemas 1-13.

10 Los compuestos de Fórmula II se prepararon de acuerdo con uno de los Esquemas 7-9, dependiendo de la estructura real. Los intermedios usados en el Esquema 7-9 se prepararon mediante uno de los Esquemas 1-6, según fue adecuado para la estructura final del compuesto.

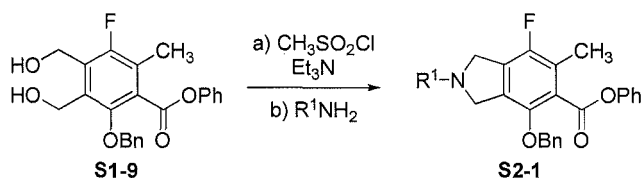
15 Los compuestos de Fórmula II, en la que X es flúor, se sintetizaron usando un intermedio de 4-(benciloxi)-7-fluoro-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo N sustituido común, que se prepara de acuerdo con el Esquema 1.

Esquema 1

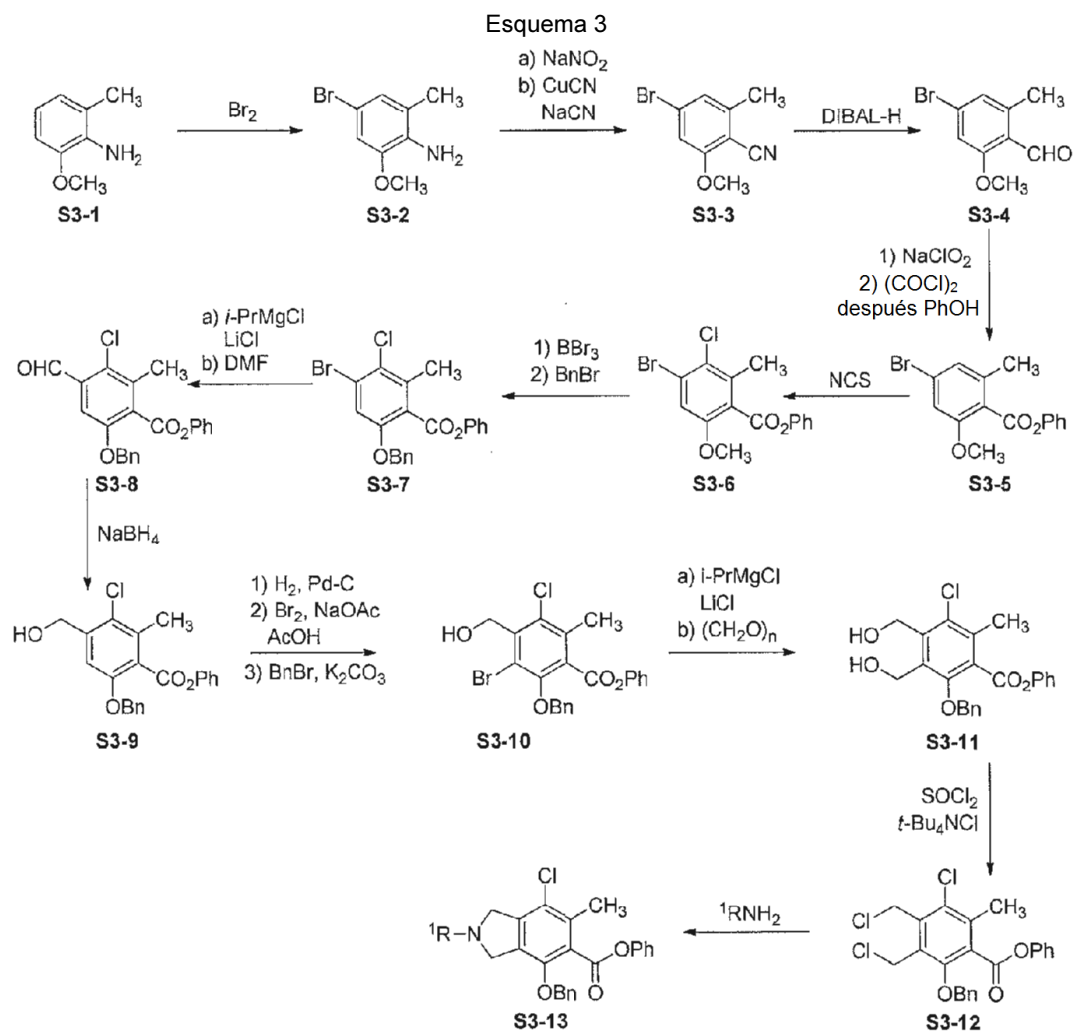


20 Una ruta alternativa para determinados intermedios de 4-(benciloxi)-7-fluoro-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo N sustituido se muestra en el Esquema 2

Esquema 2

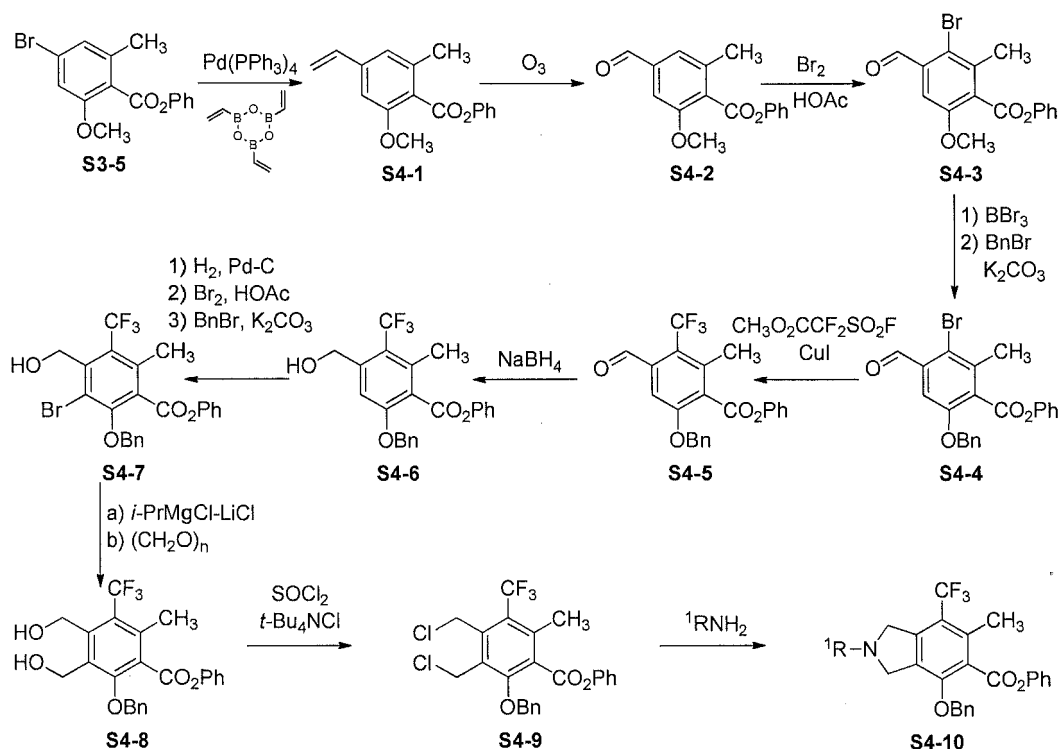


25 Los compuestos de Fórmula II, en la que X es cloro se sintetizaron usando un intermedio de 4-(benciloxi)-7-cloro-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo N sustituido común, que se prepara de acuerdo con el Esquema 3.



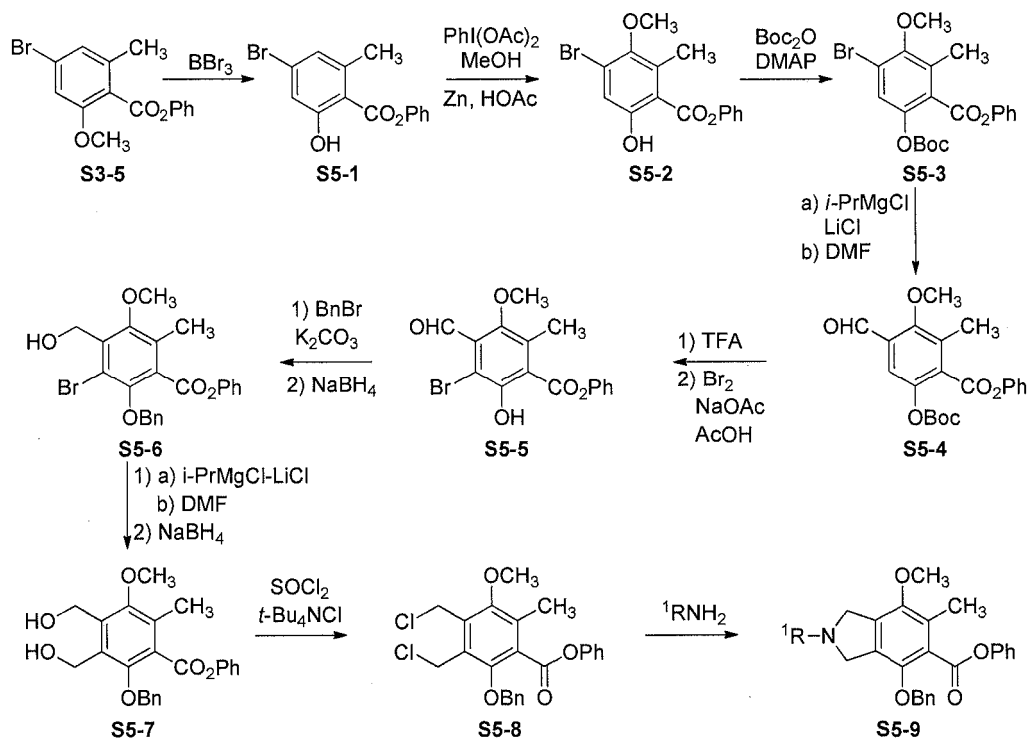
5 Los compuestos de Fórmula II, en la que X es CF₃ se sintetizaron usando un intermedio de 4-(benciloxi)-7-trifluorometil-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo N sustituido común, que se prepara de acuerdo con el Esquema 4.

Esquema 4



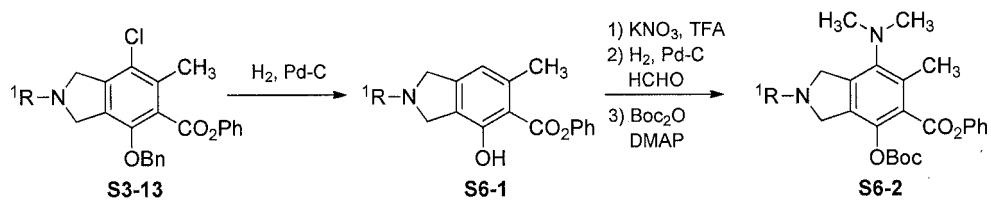
5 Los compuestos de Fórmula II, en la que X es OCH₃ se sintetizaron usando un intermedio de 4-(benciloxi)-7-metoxi-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo N sustituido común, que se prepara de acuerdo con el Esquema 5.

Esquema 5



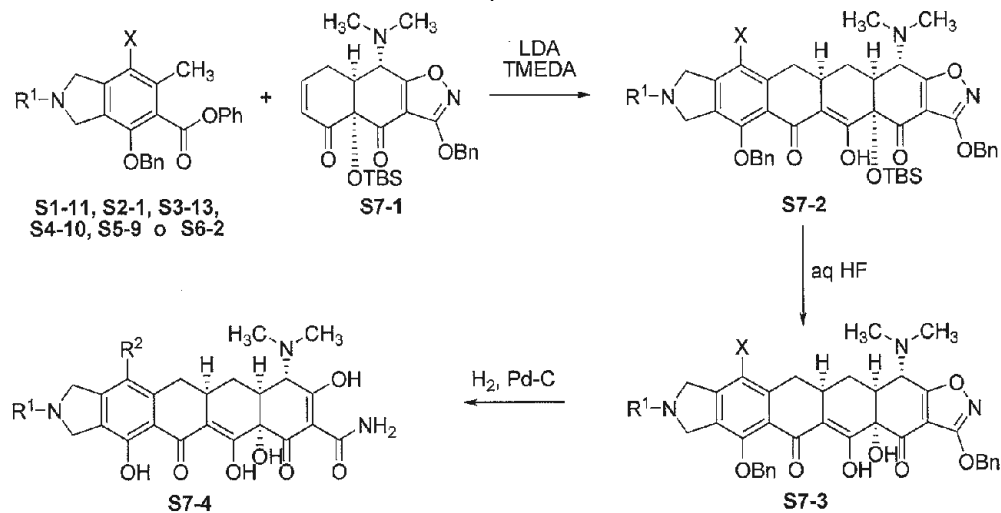
10 Los compuestos de Fórmula II, en la que X es N(CH₃)₂ se sintetizaron usando un intermedio de 4-(benciloxi)-7-dimetilamino-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo N sustituido común, que se prepara de acuerdo con el Esquema 6.

Esquema 6



5 Los compuestos de Fórmula II se sintetizaron combinando cualquiera de los intermedios **S1-11**, **S2-1**, **S3-13**, **S4-10**, **S5-9**, o **S6-2** descritos anteriormente en los Esquemas 1-6 con una enona **S7-1**, seguido de desprotección y reducción de acuerdo con el Esquema 7.

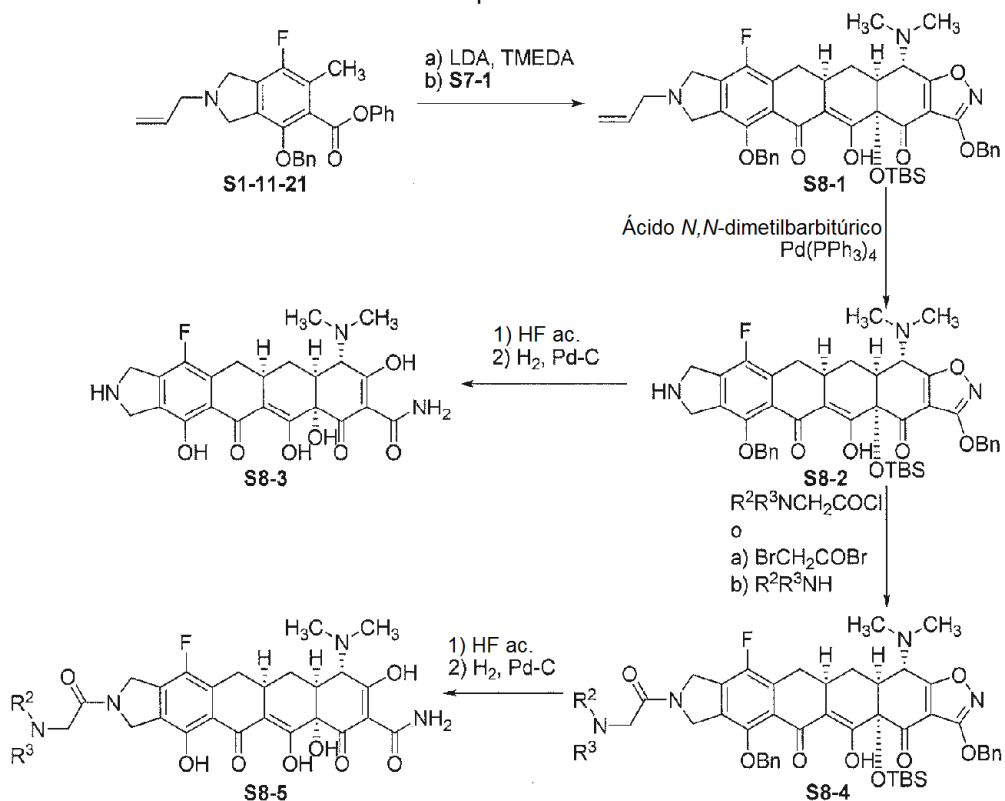
Esquema 7



10

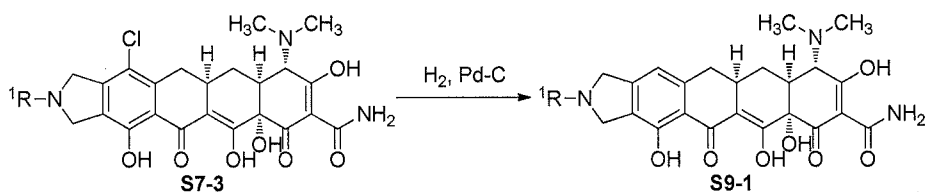
Los compuestos de Fórmula II, en la que X es flúor y R¹ es -C(O)CH₂N(R²)(R³) o hidrógeno se prepararon de acuerdo con el Esquema 8.

Esquema 8



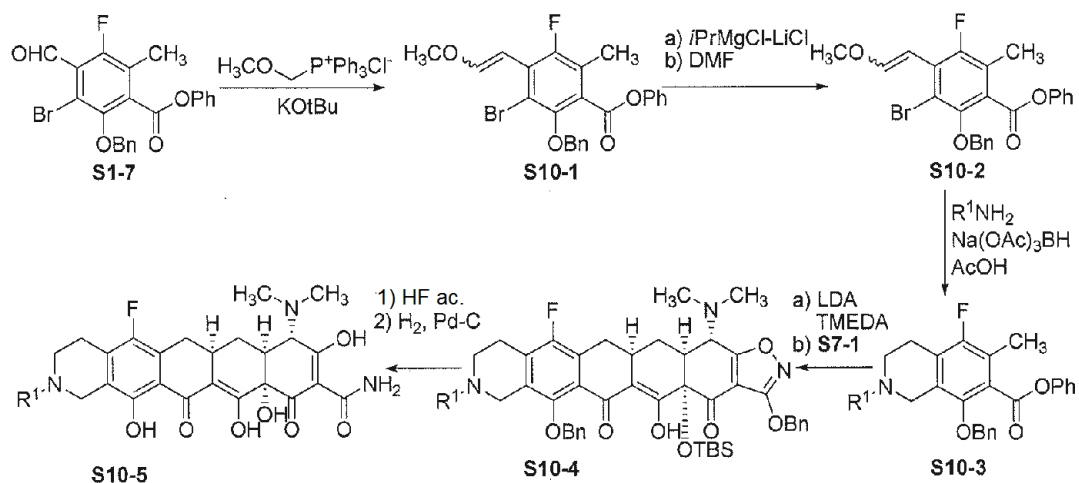
- 5 Los compuestos de Fórmula II, en la que X es hidrógeno se prepararon mediante reducción de los compuestos correspondientes, en los que X es cloro, de acuerdo con el Esquema 9

Esquema 9



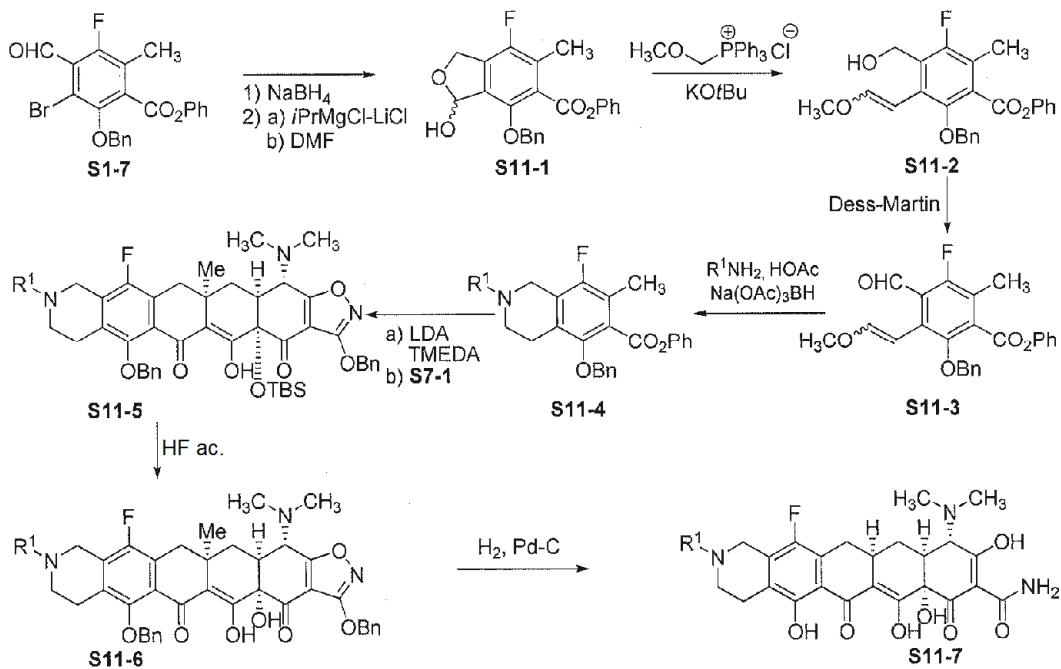
- 10 Los compuestos de Fórmula III se sintetizaron a través de un intermedio de 8-(benciloxi)-5-fluoro-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-carboxilato de fenilo N sustituido común (S10-3) de acuerdo con el Esquema 10, posterior

Esquema 10



5 Los compuestos de Fórmula IV se prepararon usando un intermedio de 5-(benciloxi)-8-fluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxilato de fenilo N sustituido común de acuerdo con el Esquema 11

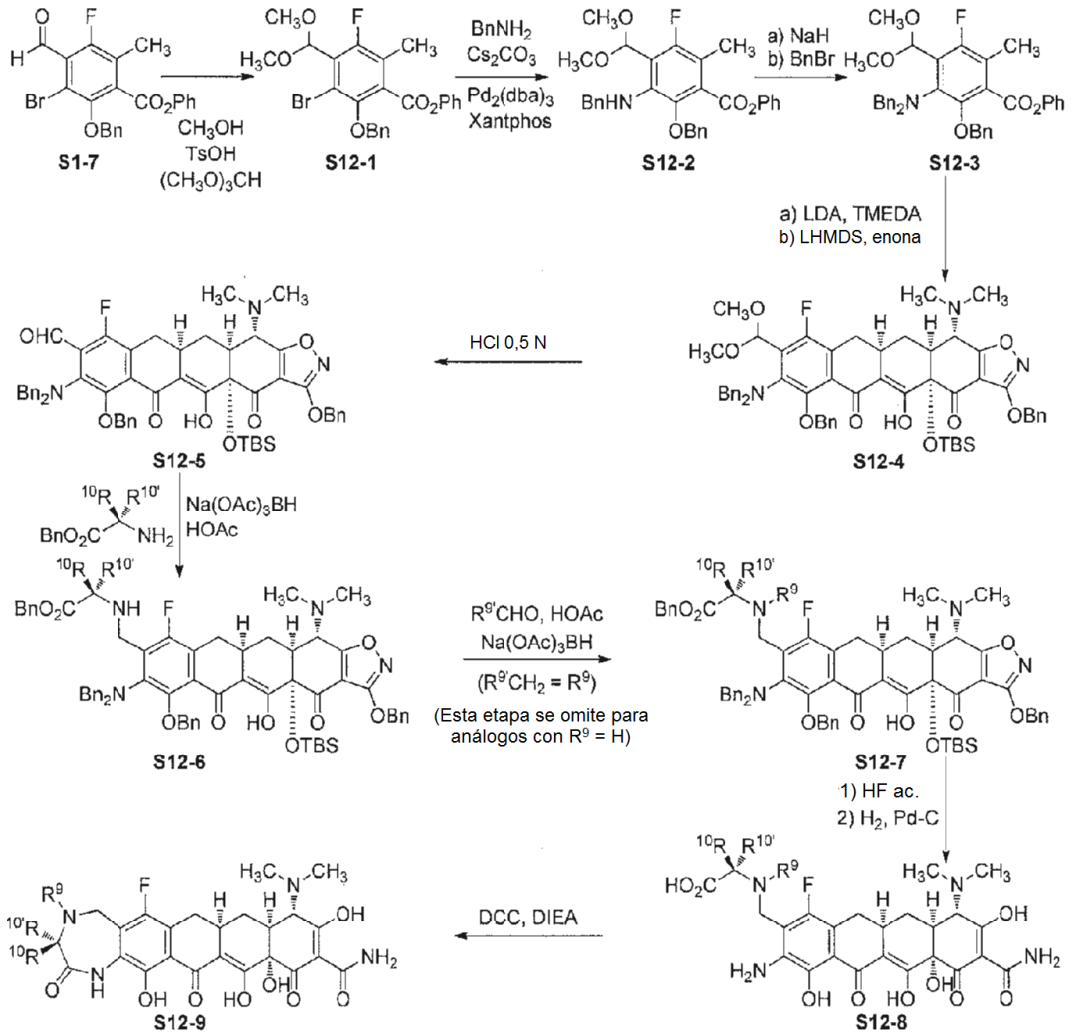
Esquema 11



10

Los compuestos de Fórmula V, en la que R^{7a} y R^{7b} se toman juntos para formar =O se sintetizan de acuerdo con el Esquema 12.

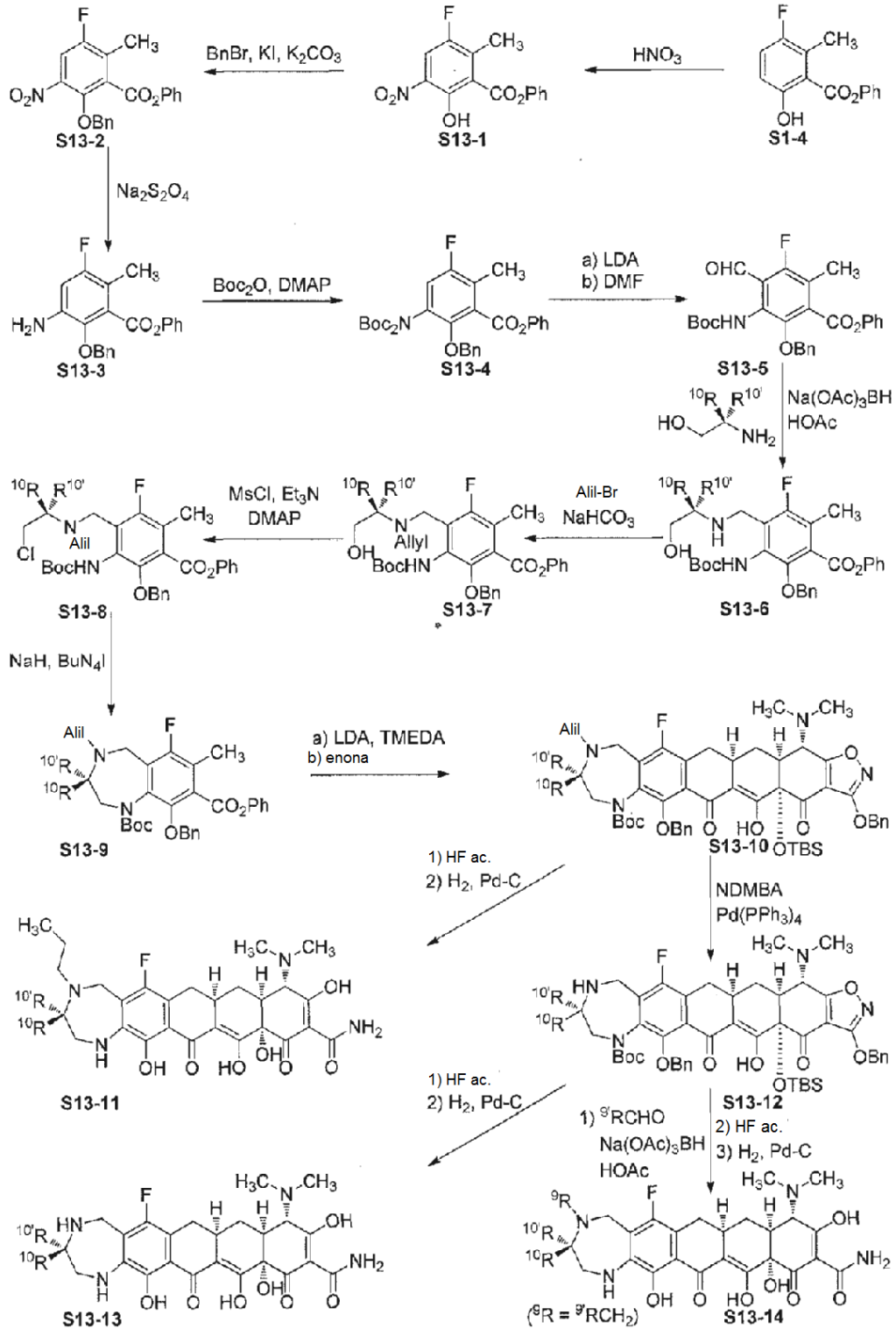
Esquema 12

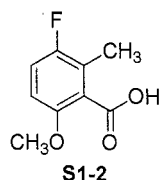


Los compuestos de Fórmula V, en la que R^{7a} y R^{7b} son hidrógeno se preparan de acuerdo con el Esquema 13

5

Esquema 13



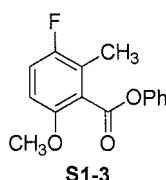
Ejemplo 1. Preparación de 4-(benciloxi)-2-terc-butil-7-fluoro-6-metilisoindolin-5-carboxilato de fenilo (S1-11-1).**Síntesis de S1-2.**

5

A una solución en THF de ácido 5-fluoro-2-metoxibenzoico (**S1-1**, 500 mg, 2,94 mmol, Aldrich 523097) enfriada a -78 °C se añadió una solución en THF de *s*-BuLi (4,60 ml, 1,40 M, 6,44 mmol, 2,2 equiv.) y TMEDA (0,97 ml, 6,47 mmol, 2,2 equiv.). La reacción se agitó a -78 °C durante 2 h. Se añadió gota a gota yoduro de metilo (1,10 ml, 17,64 mmol, 6 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a 25 °C durante 1 h y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió NaOH (6 N, 20 ml). La mezcla resultante se extrajo con *t*-butilmetil éter (20 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl (6 N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para dar 510 mg del producto **S1-2** en bruto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,06 (dd, *J* = 9,8, 8,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, *J* = 9,8, 3,7 Hz, 1H), 3,86 (s, 3 H), 2,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 185,12 (M+H).

10

15

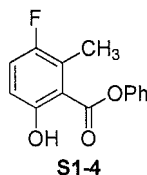
Síntesis de S1-3.

20

Se añadió cloruro de oxalilo (0,95 ml, 11,10 mmol, 5,5 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ (15 ml, anhidro) de **S1-2** (510 mg, 2,00 mmol). Se añadió DMF (0,1 ml) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró. El sólido resultante se disolvió de nuevo en 15 ml de CH₂Cl₂ anhidro. Se añadieron fenol (520 mg, 5,50 mmol, 2,8 equiv.), DMAP (670 mg, 5,6 mmol, 2,8 equiv.) y trietilamina (1,90 ml, 13,90 mmol, 7,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró. Se añadieron EtOAc y H₂O al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), H₂O, y salmuera, se secó (Na₂SO₄), y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40:1 de hexanos/EtOAc) produjo 400 mg del compuesto **S1-3** (52 % para 2 etapas): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,41 (m, 2 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,08 (dd, *J* = 9,2, 9,2 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 9,2, 3,7 Hz, 1H), 3,88 (s, 3 H), 2,36 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 261,12 (M+H).

25

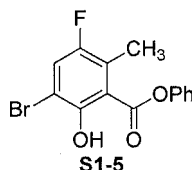
30

Síntesis de S1-4.

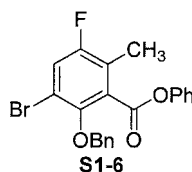
Se añadió BBr₃ (1,85 ml, 1 M, 1,85 mmol, 1,2 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ (8 ml) de **S1-3** (400 mg, 1,54 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1,5 h, se interrumpió con NaHCO₃ saturado y se concentró. Se añadieron EtOAc y H₂O a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 360 mg de **S1-4** en bruto: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,26-7,18 (m, 3 H), 6,86 (dd, *J* = 9,3, 4,9 Hz, 1H), 2,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 245,11 (M-H).

35

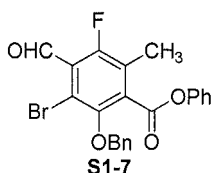
40

Síntesis de S1-5.

- 5 El compuesto **S1-4** (4,92 g, pureza del 95 %, 20 mmol) se disolvió en ácido acético (50 ml) y se añadió bromo (1,54 ml, 30 mmol) mediante una jeringa a temp. ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 2 horas, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido. Esta mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto dio 7,06 g del compuesto **S1-5** en forma de un sólido de color amarillo claro:
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,14 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 2H), 2,55 (d, J = 2,3 Hz, 3H).

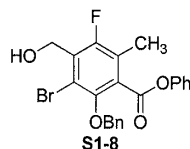
Síntesis de S1-6.

- 15 El compuesto **S1-5** (en bruto, 1,06 g, 2,97 mmol) se disolvió en acetona (20 ml) con carbonato potásico (821 mg, 5,94 mmol, 2,0 equiv.) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (540 µl, 4,45 mmol, 1,5 equiv.). Después de 2 h, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido un 40 %. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante otra hora y todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto dio 2,2 g del **S1-6** en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente del 2 al 5 % de acetato de etilo en hexano), produciendo 1,03 g (84 % para dos etapas) del compuesto **S1-6** puro en forma de un aceite incoloro: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 6H), 7,25 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 2,32 (d, J = 1,8 Hz, 3H).
- 20
- 25

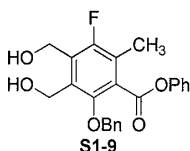
Síntesis de S1-7.

- 30 Una solución de LDA se preparó añadiendo n-BuLi (1,6 M, 5,1 ml, 8,16 mmol, 1,5 equiv.) a diisopropilamina (1,15 ml, 8,16 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta -20 °C y se agitó durante 15 min. Después de enfriar la solución de LDA a -78 °C, se añadió gota a gota el compuesto **S1-6** (2,26 g, 5,44 mmol) en THF (5 ml), formando una solución de color naranja-rojo. Después de 10 min, se añadió gota a gota DMF (1,26 ml, 16,3 mmol, 3 equiv.). La solución de reacción se dejó calentar hasta -20 °C en 1 hora y se inactivó con NH₄Cl (solución ac.). La CL/EM indicó que todo el material de partida se había consumido. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto dio 2,42 g del **S1-7** en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 24 g, gradiente del 5 al 10 % de acetato de etilo en hexano), produciendo 2,23 g (92 %) del compuesto **S1-7** puro en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 5H), 7,27 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 2,37 (d, J = 2,3 Hz, 3H).
- 35
- 40

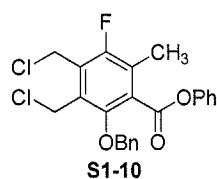
45

Síntesis de S1-8.

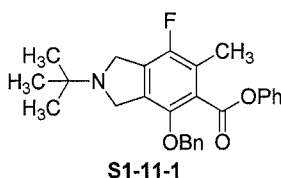
- 5 El compuesto **S1-7** (416 mg, 0,94 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió en varias porciones borohidruro sódico (75,6 mg, 2 mmol). Durante la adición, se observó desprendimiento de gas. Después de agitar a ta durante 30 min, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido. Esta mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (2 x 20 ml) y salmuera. Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente del 5 al 20 % de acetato de etilo en hexano), produciendo 367 mg (87,7 %) del compuesto **S1-8** puro en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,37 (s, 1H), 7,49 (dd, *J* = 7,8, 2,3 Hz, 2 H), 7,40-7,33 (m, 5 H), 7,25 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,07-7,02 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,91 (dd, *J* = 6,9, 2,3 Hz, 2H), 2,35 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 467,10, 469,08 (M+Na).

15 **Síntesis de S1-9.**

- 20 Se añadió una solución de cloruro de *i*-propil magnesio/cloruro de litio (Chemetall Foote Corporation, solución 1,2 M en THF, 4,4 ml, 5,3 mmol) a una solución a -78 °C del compuesto **S1-8** (472 mg, 1,06 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 hora. Se añadió paraformaldehído (318 mg, 10,6 mmol), y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 40 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente del 10 al 35 % de EtOAc en hexano), produciendo 337 mg (80 %) de **S1-9** en forma de un aceite espeso. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,34 (m, 7 H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,85 (s, 2 H), 4,76 (s, 2 H), 2,39 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 419,19 (M+Na).

30 **Síntesis de S1-10.**

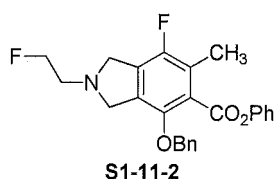
- 35 A una solución del compuesto **S1-9** (2,98 g, 7,52 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (20 ml) se añadió cloruro de tionilo (2,18 ml, 30,1 mmol, 4 equiv.) y cloruro de tetrabutilamonio (174 mg, 0,76 mmol, 0,1 equiv.). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, después se concentró a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Redisep, 80 g, gradiente del 4 al 6 % de EtOAc en hexano) proporcionó 2,66 g de **S1-10** (81 %) en forma de un sólido ceroso de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,41-7,34 (m, 4 H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 2H), 5/13 (s, 2H), 4,81 (s, 4 H), 2,44-2,39 (m, 3 H); EM (IEN) *m/z* 431,14, 433,16 (M+H).

Síntesis de S1-11-1.

El compuesto **S1-10** (120 mg, 0,277 mmol), t-butilamina (0,032 ml, 0,305 mmol) y diisopropiletilamina (0,096 ml, 0,554 mmol) se calentaron a 110 °C en 1,2-dimetoxietano (1 ml). Después de 2 horas, se añadió más cantidad de t-butilamina (0,100 ml, 0,95 mmol). Después de 2 horas más, se añadió más cantidad de t-butilamina (0,500 ml, 4,75 mmol), y la mezcla de reacción se calentó durante una noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente del 5 al 20% de EtOAc en hexano), produciendo 64,1 mg (53 %) del producto. $F_r = 0,25$ en EtOAc al 20 % en hexano; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,30 (m, 7 H), 7,27-7,20 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 3 H), 1,15 (s, 9H); EM (IEN) m/z 434,29 (M+H).

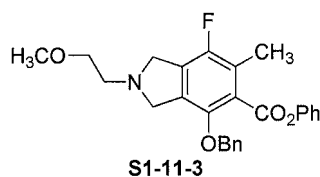
10 Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares a los descritos para **S1-11-1**.

Ejemplo 2. S1-11-2.



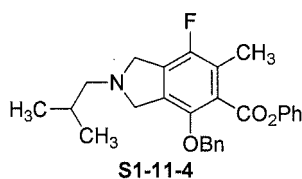
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,30 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,67 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,55 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 4,08 (s, 4 H), 3,08 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 3,01 (t, $J = 4,9$ Hz, 1H), 2,34-2,32 (m, 3 H); EM (IEN) m/z 424,63 (M+H).

20 **Ejemplo 3. S1-11-3.**



25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,31 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,07 (s, 4 H), 3,57 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3 H), 2,95 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,36-2,34 (m, 3 H); EM (IEN) m/z 436,38 (M+H).

Ejemplo 4. S1-11-4.



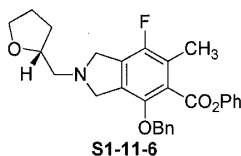
30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,31 (m, 7 H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,05-6,99 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,95 (s, 3 H), 2,47 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 2,33 (s, 3 H), 1,83-1,72 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 5,5$ Hz, 6 Hz); EM (IEN) m/z 434,27 (M+H).

Ejemplo 5. S1-11-5.

35

S1-11-5

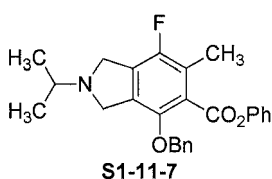
40 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,41-7,32 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,16-4,01 (m, 5 H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 462,82 (M+H).

Ejemplo 6. S1-11-6.

5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,16-4,01 (m, 5 H), 3,96-3,87 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,89-2,77 (m, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,98-1,83 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 462,80 (M+H).

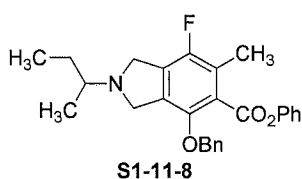
Ejemplo 7. S1-11-7.

10



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,30 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 4 H), 2,82-2,71 (m, 1H), 2,35 (s, 3 H), 1,18 (d, *J* = 6,1 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 420,62 (M+H).

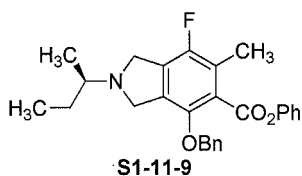
15

Ejemplo 8. S1-11-8.

20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,30 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,01 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,06-3,95 (m, 4 H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,35 (s, 3 H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,94 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 434,00 (M+H).

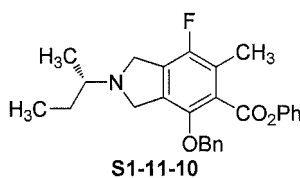
Ejemplo 9. S1-11-9.

25



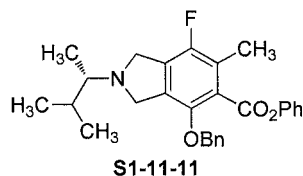
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,29 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,05-3,96 (m, 4 H), 2,66-2,55 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 434,64 (M+H).

30

Ejemplo 10. S1-11-10.

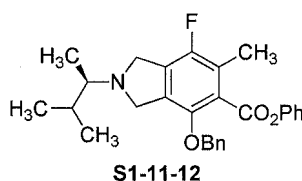
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,29 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,05-3,96 (m, 4 H), 2,66-2,55 (m, 1 H) 2,34 (s, 3 H), 1,72-1,57 (m, 1H), 1,51-1,37 (m, 1H), 1,13 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 434,60 (M+H).

5 **Ejemplo 11. S1-11-11.**



10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,34 (m, 7 H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 4 H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,34 (s, 3 H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 448,85 (M+H).

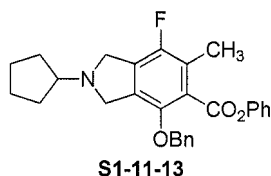
Ejemplo 12. S1-11-12.



15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,34 (m, 7 H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,02-3,95 (m, 4 H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,34 (s, 3 H), 1,98-1,87 (m, 1H), 1,01 (d, *J* = 6,1 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,89 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H); EM (IEN) *m/z* 446,48 (M-H).

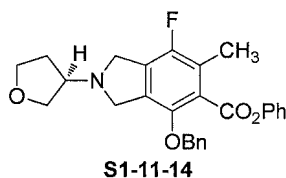
20

Ejemplo 13. S1-11-13.



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,3 (m, 7 H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,05-7,00 (m, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,99-3,94 (m, 4 H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,33 (s, 3 H), 1,93-1,80 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,66-1,45 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 446,61 (M+H).

Ejemplo 14. S1-11-14.

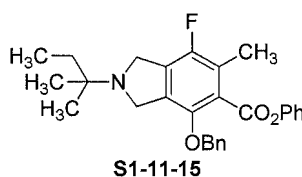


30

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 5 H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 2,37-2,31 (m, 3 H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 448,80 (M+H).

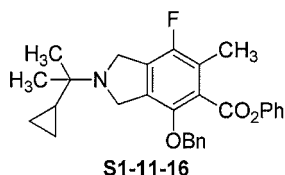
35

Ejemplo 15. S1-11-15.



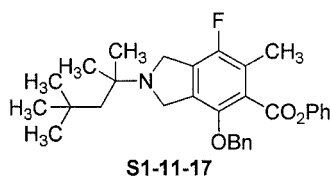
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,20 (m, 7 H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,16-7,02 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 2,33-2,32 (m, 3 H), 1,52 (s, 3 H), 1,49 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,05 (s, 6 H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 448,25 (M+H).

5 **Ejemplo 16. S1-11-16.**



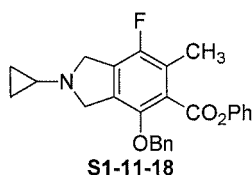
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,40-7,23 (m, 7 H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,16-7,02 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,17 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,34-2,32 (m, 3 H), 1,03-0,98 (m, 7 H), 0,47-0,40 (m, 2H), 0,31-0,26 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 460,28 (M+H).

Ejemplo 17. S1-11-17.



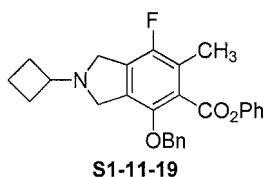
15 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,46 (s, 2H), 1,19 (s, 6 H), 1,02 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 490,34 (M+H).

20 **Ejemplo 18. S1-11-18.**



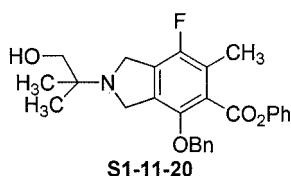
25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 2,35 (s, 3 H), 2,10-2,02 (m, 1H), 0,60-0,48 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 416,41 (M-H).

Ejemplo 19. S1-11-19.



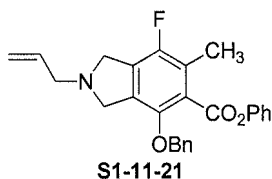
30 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,28 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,35-3,22 (m, 1H), 2,35 (s, 3 H), 2,10-2,1,98 (m, 4 H), 1,80-1,70 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 430,46 (M-H).

Ejemplo 20. S1-11-20.

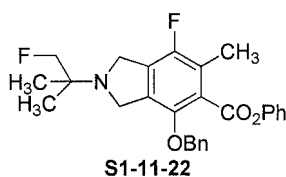


35 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,31 (m, 7 H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,08-7,03 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,40 (m, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,11 (s, 6 H); EM (IEN) *m/z* 448,35 (M-H).

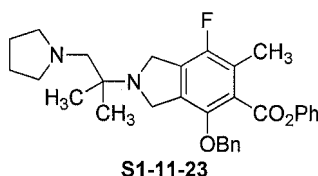
40

Ejemplo 21. S1-11-21.

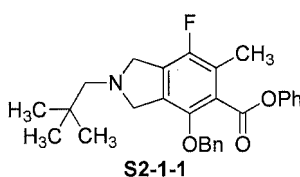
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,43-7,30 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07-7,01 (m, 2H), 6,00-5,87 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 1H), 5,19 (d, *J* = 10,4, 1H), 5,02 (s, 2H), 4,00 (s, 4 H), 3,36 (d, *J* = 6,1, 3H), 2,35 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 418,26 (M+H).

Ejemplo 22. Síntesis de S1-11-22.

- 10 Una solución del alcohol **S1-11-20** (92,1 mg, 0,205 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml) se añadió gota a gota a una solución de piridina (33,2 μl, 0,410 mmol, 2 equiv.) y trifluoruro de dimetilaminoazufre (30,1 μl, 0,246 mmol, 1,2 equiv.) en CH₂Cl₂ (2 ml) a 0 °C. La solución resultante se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (2 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 25 g, gradiente del 5 al 30 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 40,0 mg de **S1-11-22** (43 %) en forma de un aceite transparente: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,32 (m, 7 H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,12 (s, 4 H), 2,89 (s, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,34 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,39 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 450,45 (M-H).
- 15
- 20

Ejemplo 23. Síntesis de S1-11-23.

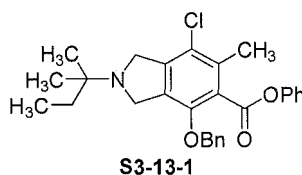
- 25 A una solución de DMSO (23,9 μl, 0,337 mmol, 2 equiv.) en CH₂Cl₂ (1 ml) a -70 °C se añadió cloruro de oxalilo (17,3 μl, 0,201 mmol, 1,2 equiv.). Después de 15 minutos, el alcohol **S1-11-20** (75,8 mg, 0,168 mmol, 1 equiv.) en CH₂Cl₂ (500 μl) se añadió en porciones. Después de 20 minutos más a -70 °C, se añadió DIEA (147 μl, 0,84 mmol, 5 equiv.) y la solución se retiró del baño de frío. Después de 5 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de NH₄Cl (800 μl) y la mezcla se dejó calentar. El sólido se diluyó adicionalmente con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (4 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite en bruto resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y se añadieron pirrolidina (69,7 μl, 0,84 mmol, 5 equiv.) y ácido acético (48 μl, 0,84 mmol, 5 equiv.). Después de 40 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (178,4 mg, 0,84 mmol, 5 equiv.). Después de 50 minutos, la reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (8 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 10 g, gradiente del 1 al 12 % de metanol en CH₂Cl₂) proporcionó 30,3 mg de **S1-11-23** (36 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,44-7,31 (m, 7 H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,09-7,02 (m, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 2,77-2,52 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 1,75 (s, 4 H), 1,15 (s, 6 H); EM (IEN) *m/z* 503,38 (M+H).
- 30
- 35
- 40

Ejemplo 24. Síntesis de S2-1-1.

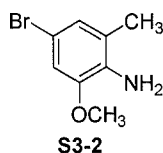
45

Se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,0446 ml, 0,575 mmol) se a una solución del compuesto **S1-9** (76,0 mg, 0,192 mmol) y trietilamina (0,107 ml, 0,768 mmol) en diclorometano (2 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2 x) y salmuera (1 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron diisopropiletilamina (0,100 ml, 0,575 mmol) y neopentilamina (16,7 mg, 0,192 mmol), y la mezcla de reacción se calentó a 60 °C. Después de calentar durante una noche, la mezcla de reacción se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 5 g, gradiente del 0 al 8% de EtOAc en hexano), produciendo 26,5 mg (31 %) del producto **S2-1-1** en forma de un sólido de color blanco. $F_r = 0,42$ en EtOAc al 10 % en hexano; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,12 (s a, 4 H), 2,53 (s, 2H), 2,34 (d, $J = 1,8$ Hz, 3 H), 0,96 (s, 9H); EM (IEN) m/z 448,32 (M+H).

Ejemplo 25. Síntesis de 4-(benciloxi)-7-cloro-6-metil-2-terc-pentilisoidolin-5-carboxilato de fenilo (**S3-13-1**).

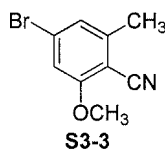


15 Síntesis de **S3-2**.



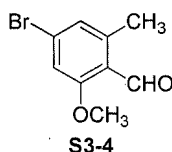
A una solución enfriada con hielo de 2-metoxi-6-metilanilina (**S3-1**, 25,12 g, 183,1 mmol) en metanol (79 ml) y ácido acético (25 ml) se añadió gota a gota una solución de bromo (9,41 ml, 183,1 mmol) en ácido acético (79 ml) mediante un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó reposar durante 2h después de completarse la adición. Se añadió EtOAc (150 ml), y el sólido se recogió por filtración y se lavó con EtOAc, produciendo 37,2 g de la sal de HBr del compuesto **S3-2** en forma de un sólido de color blanquecino.

25 Síntesis de **S3-3**.



Se suspendió 4-bromo-2-metoxi-6-metilanilina (**S3-2**, 20 g, 92,7 mmol) en HCl concentrado (22 ml) y hielo picado (76 g) y se enfrió en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una solución de NaNO_2 (6,52 g, 94,6 mmol) en H_2O (22 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después se neutralizó con Na_2CO_3 . Una suspensión de CuCN (10,4 g, 115,9 mmol) en H_2O (44 ml) se mezcló con una solución de NaCN (14,4 g, 294,8 mmol) en H_2O (22 ml) y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de sal de diazonio inicial se añadió a la solución de CuCN y NaCN junto con tolueno (180 ml) con agitación vigorosa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h, ta durante 2 h, y 50 °C durante 1 h. Después de enfriar a ta, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , y se concentraron. El residuo se pasó a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con tolueno, y se concentró para dar 14,5 g del compuesto **S3-3** en forma de un sólido de color amarillo claro.

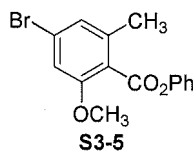
40 Síntesis de **S3-4**.



A una solución de **S3-3** (11,34 g, 50,2 mmol) en THF (100 ml) se añadió lentamente DIBAL-H (solución 1,5 M en tolueno, 40,1 ml, 60,2 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente a ta y se agitó vigorosamente durante una noche. Después de enfriar a 0 °C, la reacción se interrumpió cuidadosamente con HCl 1 N, y la mezcla resultante se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas de EtOAc

combinadas se lavaron con H₂O, NaHCO₃ acuoso saturado, y salmuera, se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron para proporcionar el compuesto **S3-4** en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente para la siguiente etapa.

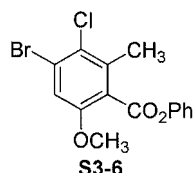
5 Síntesis de S3-5.



10 A una suspensión de **S3-4** (asumida 50,2 mmol) en *t*-BuOH (200 ml) se añadió una solución de NaClO₂ (11,34 g, 100,3 mmol) y NaH₂PO₄ (34,6 g, 250,8 mmol) en H₂O (100 ml) mediante un embudo de adición. Después de completarse la adición, se añadió 2-metil-2-butenol. La solución homogénea resultante se agitó a ta durante 30 min, y después los volátiles se retiraron. El residuo se suspendió en 150 ml de H₂O. La solución se acidificó a pH ~1 con HCl 1 N, y se extrajo tres veces con *tert*-butil metil éter. La solución orgánica combinada se extrajo tres veces con NaOH 1 N. La solución acuosa combinada se acidificó con HCl 6 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc 15 combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO₄, y se concentraron para proporcionar 6,84 g de ácido benzoico (**S3-4-a**) en forma de un sólido de color blanquecino. Este fue lo suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente etapa.

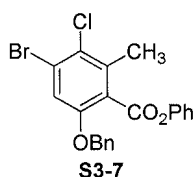
20 A una solución del ácido benzoico anterior (8,64 g, 35,2 mmol) en diclorometano (70 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,76 ml, 42,3 mmol, 1,2 equiv.), seguido de un par de gotas de DMF (precaución, desprendimiento de gas). La mezcla se agitó a ta durante 30 min y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se secó adicionalmente a alto vacío. El cloruro de benzoílo en bruto se disolvió de nuevo en diclorometano (70 ml). Se añadieron trietilamina (12,3 ml, 88,1 mmol, 2,5 equiv.), fenol (3,98 g, 42,3 mmol, 1,2 equiv.) y DMAP (0,43 g, 3,52 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 1 h, momento en el que la CL-EM mostró que todo el MP se había consumido. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en EtOAc, y el precipitado se retiró por filtración. Después, la solución orgánica se lavó con HCl 1 N (tres veces), H₂O, NaHCO₃ ac. sat., y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S3-5** (10,05 g) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,42 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,27 (m, 3H), 7,41 - 7,45 (m, 2H); EM (electronebulización) *m/z* 319,0 (M-H), calc. para C₁₅H₁₂BrO₃ 319,0.

Síntesis de S3-6.



35 A una solución del compuesto **S3-5** (2,52 g, 7,87 mmol) en CH₃CN (16 ml) se añadió en una porción NCS (1,104 g, 8,27 mmol, 1,05 equiv.). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 45 h. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en Et₂O (400 ml) y se lavó con NaOH 1 N, H₂O y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, y se concentró para proporcionar 2,76 g del compuesto **S3-6** en forma de un sólido de color blanco. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2,51 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 7,13 (s, 1H), 7,22 - 7,28 (m, 3H), 7,44 (dd, *J* = 7,8, 7,8 Hz, 2H); EM (electronebulización) *m/z* 353,0 (M-H), calc. para C₁₅H₁₁BrClO₃ 352,97.

Síntesis de S3-7.



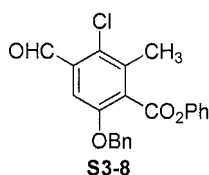
45 El compuesto **S3-6** (2,76 g, 7,76 mmol) se disolvió en diclorometano anhidro (78 ml) y se añadió una solución de tribromuro de boro (1,0 M en diclorometano, 7,76 ml, 7,76 mmol, 1,0 equiv.) a -78 °C. La solución de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 15 min y después a 0 °C durante 30 min, tras lo cual se añadió NaHCO₃ ac. sat. La mezcla se agitó a ta durante 10 min y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, y se concentraron para proporcionar 2,69 g del intermedio de fenol en forma

50

de un sólido de color blanquecino. Este material se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,83 (s, 3H), 7,19 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,27 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 2H); EM (electronebulización) m/z 339,0 (M-H), calc. para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrClO}_3$ 338,95.

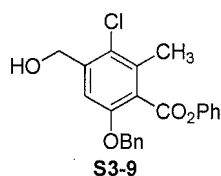
- 5 El fenol anterior (2,65 g, 7,76 mmol) se disolvió en acetona (40 ml), y se añadió K_2CO_3 (2,14 g, 15,5 mmol, 2 equiv.), seguido de bromuro de bencilo (0,97 ml, 8,15 mmol, 1,05 equiv.). Después de agitar durante una noche a ta, la solución se filtró a través de un lecho de Celite. La torta sólida se lavó adicionalmente con tres porciones de EtOAc. La solución orgánica combinada se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna Biotage para producir 2,97 g del compuesto **S3-7** en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,19 - 7,26 (m, 2H), 7,33 - 7,43 (m, 7H); EM (electronebulización) m/z 429,0 (M-H), calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{BrClO}_3$ 429,00.

Síntesis de S3-8.



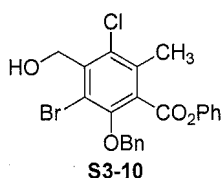
- 15
- A una solución del compuesto **S3-7** (1,98 g, 4,59 mmol) en anhidro THF (23 ml) se añadió gota a gota $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ (1,2 M en THF, 7,65 ml, 9,18 mmol, 2 equiv.) a -78 °C en una atmósfera de N_2 . Después de 10 min, la temperatura se elevó a 0 °C. Después de agitar durante 1 h más a 0 °C, se añadió DMF (1,80 ml, 22,9 mmol, 5 equiv.). La agitación se mantuvo durante 30 min a ta. La reacción se interrumpió mediante la adición de NH_4Cl acuoso saturado. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo adicionalmente dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S3-8** (1,45 g) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (s, 3H), 5,19 (s, 2H), 7,05 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 7,25 - 7,27 (m, 1H), 7,33 - 7,44 (m, 8H), 10,51 (s, 1H); EM (electronebulización) m/z 379,1 (M-H), calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{ClO}_4$ 379,08.
- 20
- 25

Síntesis de S3-9.



- 30 El compuesto **S3-8** (2,51 g, 6,59 mmol) se suspendió en metanol (25 ml) y se añadió en varias porciones borohidruro sódico (373 mg, 9,88 mmol). Después de que cesara el desprendimiento de gas y de conseguirse la solución completa, la mezcla de reacción se inactivó con NaHCO_3 (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Esto dio 2,49 g (99 %) de **S3-9** en forma de un sólido de color blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,46-7,32 (m, 7 H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,07 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 5,16 (s, 2H), 4,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,46 (s, 3 H), 2,06 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H); EM (IEN) m/z 405,15 (M+H).
- 35

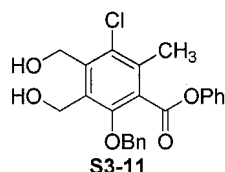
Síntesis de S3-10.



- 40 Se añadió paladio al 10 % sobre carbono (Degussa, 50 mg) a una solución del compuesto **S3-9** (1,85 g, 4,84 mmol) en EtOAc (10 ml), metanol (10 ml), y clorobenceno (1,5 ml) y se introdujo una atmósfera de hidrógeno. Después de 5 horas, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró a presión reducida, produciendo el intermedio de fenol en forma de un sólido de color blanco. El intermedio se disolvió en ácido acético (15 ml) y se añadió acetato sódico (0,595 g, 7,26 mmol). Se añadió gota a gota bromo (0,372 ml, 7,26 mmol) durante ~3 min. Después de 10 min, la mezcla de reacción se inactivó con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (solución acuosa al 5 %) y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron, y la capa de EtOAc se lavó con agua (3x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en
- 45
- 50

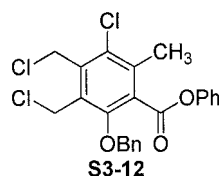
acetona (30 ml), y se añadieron K_2CO_3 (1,34 g, 9,68 mmol) y bromuro de bencilo (0,633 ml, 5,32 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x) y salmuera (1 x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente del 7 al 60% de EtOAc en hexano), produciendo 2,03 g (91 %) de **S3-10**. RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,47 (m, 2H), 7,41-7,31 (m, 5 H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 5,12-5,05 (m, 4 H), 2,48 (s, 3 H), 2,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H); EM (IEN) m/z 482,99, 484,99, 486,99 (M+Na).

Síntesis de S3-11.



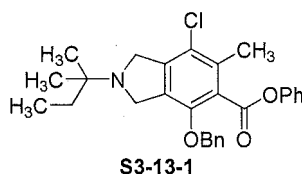
Se añadió una solución de cloruro de *i*-propil magnesio/cloruro de litio (Chemetall Foote Corporation, solución 1,2 M en THF, 4,4 ml, 5,3 mmol) a una solución a -78 °C del compuesto **S3-10** (490 mg, 1,06 mmol) en THF (10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 hora. Se añadió paraformaldehído (318 mg, 10,6 mmol), y la reacción se calentó a 40 °C. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con agua (3 x) y salmuera (1 x), y se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente del 7 al 80% de EtOAc en hexano), produciendo 238 mg (54 %) de **S3-11** en forma de un aceite espeso. $F_r = 0,22$ en EtOAc al 30% en hexano; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,09 (s, 2H), 5,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 4,80 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 2,52 (s, 3 H), 2,48 (t, $J = 6,0$ Hz, 1 H); EM (IEN) m/z 435,12 (M+Na).

Síntesis de S3-12.



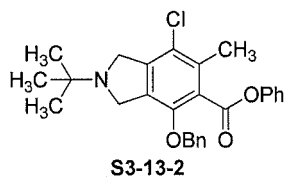
A una solución de **S3-11** (2,76 g, 6,67 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (25 ml) se añadió cloruro de tionilo (1,93 ml, 26,6 mmol, 4 equiv.) y cloruro de tetrabutilamonio (154,3 mg, 0,67 mmol, 0,1 equiv.). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 2 h, después se concentró a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 100 g, gradiente del 2 al 18 % de EtOAc en hexano) proporcionó 2,47 g de **S3-12** (82 %) en forma de un sólido ceroso de color blanco: RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,37 (m, 7 H), 7,35-7,324 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 2,53 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 447,28, 449,30 (M+H).

Síntesis de S3-13-1.

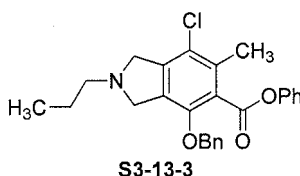


El compuesto **S3-12** (150 mg, 0,334 mmol), *t*-amilamina (0,041 ml, 0,35 mmol) y diisopropiletilamina (0,233 ml, 1,34 mmol) se calentaron a 60 °C en 1,2-dimetoxietano (0,8 ml). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante una noche. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con $NaHCO_3$ (solución acuosa saturada, 2x) y salmuera (1x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente del 2 al 20% de EtOAc en hexano), produciendo 62,8 mg (40%) del producto. $F_r = 0,42$ en EtOAc al 15% en hexano; RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,15-4,04 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 1,49 (c, $J = 7,8$ Hz, 2H), 1,07 (s, 6 H), 0,91 (t, 7,8 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 464,24, 466,24 (M+H).

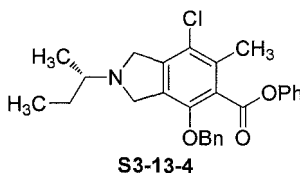
Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares a los descritos para **S3-13-1**.

Ejemplo 26. Síntesis de S3-13-2.

5 $F_r = 0,19$ en 15 % de EtOAc en hexano; EM (IEN) m/z 450,21, 452,20 (M+H).

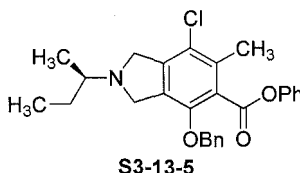
Ejemplo 27. Síntesis de S3-13-3.

10 $F_r = 0,18$ en 15 % de EtOAc en hexano; EM (IEN) m/z 436,21, 438,19 (M+H).

Ejemplo 28. Síntesis de S3-13-4.

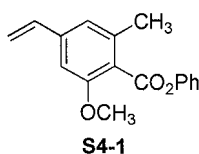
15 $F_r = 0,22$ en 15 % de EtOAc en hexano; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,28 (m, 7 H), 7,26-7,18 (m, 1H), 7,01 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,15-4,00 (m, 4 H), 2,43 (s, 3 H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,12 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,94 (t, 7,6 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 450,26, 452,26 (M+H).

20 **Ejemplo 29. Síntesis de S3-13-5.**



25 $F_r = 0,22$ en 15 % de EtOAc en hexano; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,44-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,07 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 2,45 (s, 3 H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,50-1,38 (m, 2H), 1,14 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 0,96 (t, 7,6 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 450,21, 452,21 (M+H).

30 **Ejemplo 30. Síntesis de 4-(benciloxi)-2-isopropil-6-metil-7-(trifluorometil)isoindolin-5-carboxilato de fenilo (S4-10-1).**

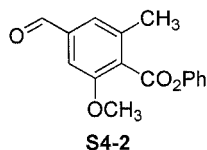
Síntesis de S4-1.

35 El compuesto **S3-5** (20 g, 62,5 mmol, 1,0 equiv.), complejo de 2,4, 6-trivinil-ciclotriboroxano-piridina (7,8 g, 31,25 mmol, 0,50 equiv.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,2 g, 1,88 mmol, 0,030 equiv.) y K_2CO_3 (17,25 g, 125 mmol, 2,0 equiv.) se añadió a un recipiente en 1,4-dioxano: H_2O (3: 1, V:V). La mezcla se burbujeó 6 veces con N_2 para retirar O_2 . La mezcla se calentó a reflujo durante 19 h. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a sequedad. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con (éter de petróleo:EtOAc = 200:1 \rightarrow 100:1 \rightarrow 50:1) para producir 14,8 g del compuesto **S4-1** (88 %)

40

en forma de un sólido de color amarillo claro.

Síntesis de S4-2.



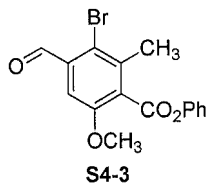
5

Una corriente de oxígeno enriquecida con ozono se burbujeó a través de una solución fría (-78 °C) del compuesto **S4-1** (21 g, 78,3 mmol, 1,0 equiv.) en CH₂Cl₂ anhidro, y la reacción se supervisó por TLC hasta que se consumió el material de partida. La solución se purgó con argón a -78 °C durante 10 min para retirar el exceso de O₃. Se añadió CH₃SCH₃ (50 ml) en la mezcla de reacción y se agitó durante 1 hora de -78 °C a 25 °C. La mezcla de reacción se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con (éter de petróleo:EtOAc= 100:1 →50:→30:1) para producir 13 g del compuesto **S4-2** (62 %) en forma de un sólido de color amarillo claro.

10

Síntesis de S4-3.

15

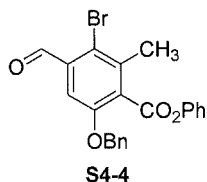


20

El compuesto **S4-2** (1,8 g, 6,62 mmol, 1 equiv.) se disolvió en HOAc. Se añadió gota a gota bromo (1,6 ml, 26,5 mmol, 4 equiv.) en la solución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a ta. La mezcla se concentró. El residuo se extrajo con EtOAc y NaHCO₃ saturado. La capa orgánica se lavó con salmuera y de nuevo con agua, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad. Para proporcionar 1,9 g del compuesto **S4-3** en forma de un sólido de color amarillo claro.

Síntesis de S4-4.

25



30

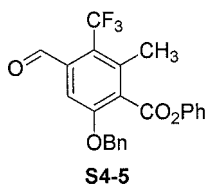
Se añadió BBr₃ (4,9 g, 1,9 ml, 19,5 mmol, 1,5 equiv.) a una solución en CH₂Cl₂ (30 ml) de **S4-3** (3,5 g, 13,0 mmol, 1,0 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1,5 h, se interrumpió con NaHCO₃ saturado y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron para producir 3,3 g del intermedio de fenol en bruto.

35

Se añadieron K₂CO₃ (3,6 g, 26,0 mmol, 2,0 equiv.) y BnBr (4,2 g, 26,0 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del fenol en bruto anterior (3,3 g, 13,0 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOAc. Se añadió agua (150 ml) en ella y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró. El compuesto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluido con (éter de petróleo:EtOAc = 100:1 →50:1) para producir 3,5 g del compuesto **S4-4** (62 % para 3 etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro.

Síntesis de S4-5.

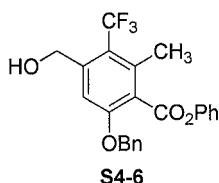
40



Una solución en DMF (50 ml) del compuesto **S4-4** (5 g, 11,8 mmol, 1,0 equiv.), MeO₂CCF₂SO₂F (11,3 g, 59 mmol, 5,0

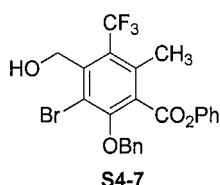
equiv.) y CuI (4,5 g, 23,6 mmol, 2,0 equiv.) en un tubo cerrado herméticamente se calentó a 100 °C durante 20 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con EtOAc. La solución se concentró y se repartió con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄, se concentró para dar 7 g del compuesto **S4-5** en bruto, en forma de un aceite de color pardo.

5

Síntesis de S4-6.

10 A una suspensión agitada de **S4-5** (3,24 g, 7,81 mmol, 1 equiv.) en metanol (40 ml) se añadió borohidruro sódico (389 mg, 10,2 mmol, 1,3 equiv.). El desprendimiento de gas fue evidente; la solución fue homogénea después de 5 min. Después de 2 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (95 ml), agua (5 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. EM (IEN) *m/z* 415,39 (M-H).

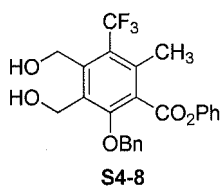
15

Síntesis de S4-7.

20 El compuesto **S4-6** (en bruto, 7,81 mmol) se disolvió en metanol:dioxano (40 ml, 15:1). Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 160 mg), y el recipiente se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces, y después se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de globo de hidrógeno. Después de 2 h, se añadieron 100 mg más de catalizador de paladio y el procedimiento de evacuación y recarga se repitió. Después de 16 h, se añadieron 500 mg más de catalizador de paladio, y en el recipiente de reacción, se repitió el procedimiento de evacuación y recarga, y la solución se desgasificó burbujando hidrógeno durante 5 min. Después de 3 h más, la suspensión se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. El aceite resultante se suspendió en ácido acético (30 ml). Siguiendo la adición de acetato sódico (958 mg, 11,7 mmol, 1,5 equiv.) la solución se volvió homogénea. Se añadió gota a gota bromo (602 µl, 11,7 mmol, 1,5 equiv.) durante seis minutos. Después de 1 h, se añadió una solución de tiosulfato sódico (acuoso al 5 %, 40 ml) y la solución se agitó vigorosamente durante 15 minutos. La solución de reacción se extrajo con EtOAc (2 x 45 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 20 ml), salmuera (20 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. A este intermedio en bruto en acetona (35 ml), se añadieron bromuro de bencilo (1,02 ml, 8,59 mmol, 1,1 equiv.) y carbonato potásico (2,16 g, 15,6 mmol, 2 equiv.). El matraz se equipó con un condensador de reflujo y se calentó a 50 °C durante 6 h. La solución de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml).

25 Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 100 g, gradiente del 7 al 55 % de EtOAc en hexano) proporcionó 2,13 g del compuesto 8-bencilalcohol-9-bromo **S4-7** intermedio (55 %, 4 etapas) en forma de un sólido ceroso de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53-7,48 (m, 2H), 7,42-7,32 (m, 5 H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,10-6,95 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,05-4,95 (m, 4 H), 2,58-2,53 (m, 3 H), 2,20-2,13 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 493,39, 495,27 (M-H).

40

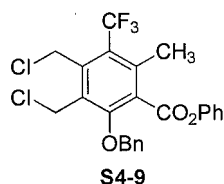
Síntesis de S4-8.

45

El compuesto **S4-7** (2,13 g, 4,30 mmol, 1 equiv.) se secó azeotrópicamente en tolueno tres veces y se secó al vacío durante 18 h. A una solución de este bromuro en THF (35 ml) en una atmósfera de N₂ a -50 °C se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (solución 1,2 M en THF, 17,9 ml, 21,5 mmol, 5 equiv.) durante 10 minutos. La solución de color amarillo oscuro resultante se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. se añadió

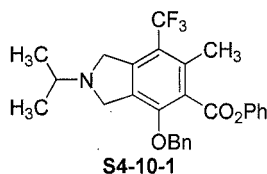
paraformaldehído (1,27 g, 43,1 mmol, 10 equiv.) en forma de un sólido a 0 °C, el matraz de reacción se equipó con un condensador de reflujo, y el recipiente se calentó a 40 °C en un baño de aceite durante 2 h. Después de enfriarse, la suspensión resultante se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 ml) y agua (15 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 90 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 100 g, gradiente del 6 al 55 % de EtOAc en hexano) proporcionó 1,47 g de **S4-8** (76 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,35 (m, 7 H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 5,14 (s, 2H), 4,92-4,83 (m, 4 H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,78 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,62-2,55 (m, 3H): EM (IEN) *m/z* 445,38 (M-H).

Síntesis de S4-9.



A una solución de **S4-8** (1,47 g, 3,29 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (13 ml) se añadió cloruro de tionilo (956 μl, 13,2 mmol, 4 equiv.) y cloruro de tetrabutilamonio (75 mg, 0,33 mmol, 0,1 equiv.). El recipiente de reacción se cerró herméticamente y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h, después se concentró a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 50 g, gradiente del 2 al 20 % de EtOAc en hexano) proporcionó 1,41 g de **S4-9** (89 %) en forma de un sólido ceroso de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,35 (m, 7 H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,10-7,03 (m, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,94-4,86 (m, 4 H), 2,64-2,58 (m, 3 H); EM (IEN) *m/z* 481,31, 483,30 (M+H).

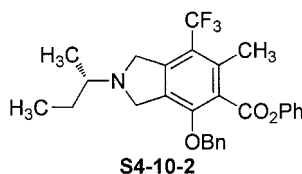
Síntesis de S4-10-1.



A una solución de **S4-9** (862 mg, 1,78 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dimetoxietano (10 ml) se añadió DIEA (930 μl, 5,34 mmol, 3 equiv.) e isopropilamina (152 μl, 1,78 mmol, 1 equiv.). La reacción se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C durante 2,5 h. La solución se enfrió y se añadieron 85 μl más de isopropilamina (0,99 mmol, 0,55 equiv.) y la reacción se reemplazó en el baño de refrigeración. Después de 15 h más, la solución se concentró a presión reducida. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage 100 g, gradiente del 5 al 40 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 696 mg de **S4-10-1** (83 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,29 (m, 7 H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,00-6,96 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,13 (s, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,81-2,72 (m, 1H), 2,53-2,48 (m, 3 H), 1,17 (d, J = 6,1 Hz, 6H): EM (IEN) *m/z* 468,39 (M-H).

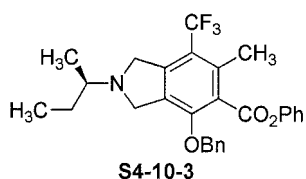
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **S4-9** y las aminas correspondientes por métodos similares a los descritos para **S4-10-1**.

Ejemplo 31. S4-10-2.



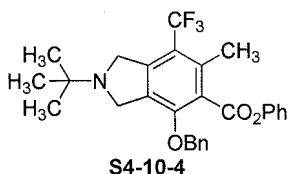
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,32 (m, 7 H), 7,28-7,21 (m, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,16 (m, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,65-2,60 (s, 1H), 2,53 (s, 3 H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3H): EM (IEN) *m/z* 482,47 (M-H).

Ejemplo 32. S4-10-3.



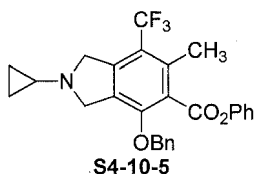
5 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,31 (m, 7 H), 7,29-7,21 (m, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,53 (s, 3 H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3 H), 0,96 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 482,48 (M-H).

Ejemplo 33. S4-10-4.



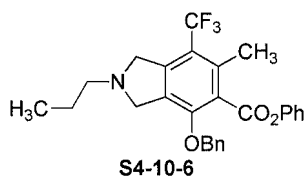
10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,31 (m, 7 H), 7,29-7,19 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,51 (s, 3 H), 1,17 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 482,48 (M-H).

15 **Ejemplo 34. S4-10-5.**



20 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,31 (m, 7 H), 7,28-7,19 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 2H), 5,13 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 2,53 (s, 3 H), 2,07-1,98 (m, 1H), 0,60-0,50 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 466,43 (M-H).

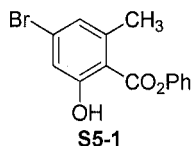
Ejemplo 35. S4-10-6.



25 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,31 (m, 7H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 2,68 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 2,53 (s, 3 H), 1,65-1,55 (m, 2H), 0,99 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 481,28 (M-H).

30 **Ejemplo 36. Preparación de 4-(benciloxi)-7-metoxi-6-metil-2-terc-pentilisoidolin-5-carboxilato de fenilo (S5-9-1).**

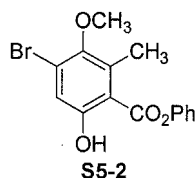
Síntesis de S5-1.



35 Se añadió BBr₃ (solución 1,0 M en CH₂Cl₂, 28,0 ml, 28,0 mmol) a una solución del compuesto **S3-5** (8,98 g, 28,0 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y a 0 °C durante 15 min. Se añadió lentamente NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 120 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 min, y el CH₂Cl₂ se evaporó. El residuo se extrajo con acetato de etilo (250 ml), y los extractos combinados se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante
40 recristalización en EtOAc/Hexanos para dar 6,76 g del producto deseado **S5-1** en forma de un sólido de color blanco. El licor madre se concentró y se purificó por cromatografía en columna (gradiente del 2-10 % de acetato de etilo en

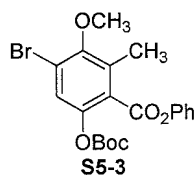
hexanos) para proporcionar 973 mg más de producto (rendimiento combinado del 90 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 11,13 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,19-7,16 (m, 2H), 7,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 2,66 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 305,05, 307,05 (M-H).

5 **Síntesis de S5-2.**



10 Una solución de PhI(OAc)₂ (3,77 g, 11,72 mmol) en metanol (20 ml) se añadió lentamente a una solución de **S5-1** (1,71 g, 5,58 mmol) en una mezcla de metanol (30 ml) y 1,4-dioxano (10 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 17 h. Se añadió ácido acético (6 ml) a la mezcla de reacción. Se añadió polvo de cinc (1,09 g, 16,74 mmol) (exotérmica), y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite, y el Celite se lavó concienzudamente con EtOAc (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (120 ml) y una solución de NaHCO₃ sat./salmuera. La capa orgánica se separó y se secó (MgSO₄). La solución seca se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 0-4 % de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 763 mg (41 %) del producto deseado **S5-2**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,70 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 3,75 (s, 3 H), 2,67 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 335,11, 337,14 (M-H).

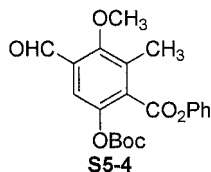
20 **Síntesis de S5-3.**



25 Se añadieron dicarbonato de di-*tert*-butilo (543 mg, 2,49 mmol) y 4-*N,N*-dimetilaminopiridina (28 mg, 0,226 mmol) a una solución de **S5-2** (763 mg, 2,26 mmol) en CH₂Cl₂ (20 ml). La mezcla resultante se agitó durante 20 min a ta y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gradiente de 0-5 % de acetato de etilo-hexanos) para proporcionar 783 mg (79 %) del compuesto **S5-3** en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,41 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 2H), 3,81 (s, 3 H), 2,47 (s, 3 H), 1,43 (s, 9H); EM (IEN) m/z 435,14, 437,15 (M-H).

30

Síntesis de S5-4.

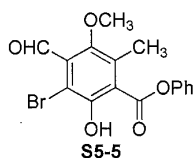


35 Se añadió gota a gota cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio (Chemetall Foote Corporation, solución 1,2 M en THF, 0,547 ml, 0,657 mmol) a una solución del compuesto **S5-3** (143,6 mg, 0,328 mmol) en THF (3,3 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción de color amarillo se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió DMF (0,127 ml, 1,64 mmol), y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 10 min y después a ta durante 20 min. Se añadieron NH₄Cl acuoso saturado y salmuera. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml), y los extractos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto **S5-4** se usó directamente en la siguiente etapa. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,38 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 2H), 3,91 (s, 3 H), 2,46 (s, 3 H), 1,45 (s, 9H); EM (IEN) m/z 385,24 (M-H).

40

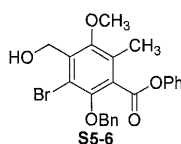
Síntesis de S5-5.

45



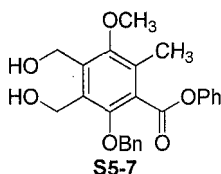
El compuesto **S5-4** (3,09 g, 8 mmol) se disolvió en diclorometano seco (20 ml). Se añadió lentamente TFA (10 ml) a 0 °C. La solución se agitó a 10 °C durante 1 h. El análisis de CL-EM mostró el consumo completo del material de partida. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El material se disolvió en ácido acético (30 ml) y se añadió acetato de sodico (1,31 g, 16,0 mmol). Se añadió bromo (0,49 ml, 9,6 mmol) mediante una jeringa a 10 °C. Después de agitar a ta durante 10 min, la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido. La mayoría del ácido acético se retiró a presión reducida. El material se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. Esto dio 3,23 g (rendimiento en bruto del 110 %) del compuesto **S5-5** en forma de un aceite de color naranja. EM (IEN) *m/z* 363,19, 365,21 (M-H).

Síntesis de S5-6.



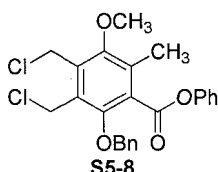
Se añadió carbonato potásico (2,21 g, 16,0 mmol) a una solución del compuesto **S5-5** (3,23 g, 8,0 mmol) en DMF (20 ml), y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota bromuro de bencilo (1,14 ml, 9,6 mmol). Después de 1 hora, La CL/EM indicó que el material de partida se había consumido por completo. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en metanol (50 ml) y se enfrió a 0 °C durante la adición de NaBH₄ (0,355 g, 9,6 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min, momento en el que la CL/EM indicó que el material de partida se había consumido por completo. La reacción se interrumpió con agua, y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 10:1 a 4:1 de hexanos/EtOAc) produjo 3,52 g (96 %, 4 etapas) de **S5-6**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,52-7,48 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,07-7,03 (m, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,85 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 479,26, 481,25 (M+Na).

Síntesis de S5-7.



Se añadió cloruro de isopropilmagnesio/cloruro de litio (Chemetall Foote Corporation, solución 1,2 M en THF, 31,6 ml, 37,9 mmol) a una solución del compuesto **S5-6** (3,47 g, 7,58 mmol) en THF (100 ml) en una atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La solución resultante se calentó a ta y se agitó durante 30 min. Después de enfriarse la solución a 0 °C, se añadió lentamente DMF (5,84 ml, 75,8 mmol) mediante una jeringa. La reacción se calentó a ta durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en metanol (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió NaBH₄ (0,42 g, 11,4 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se interrumpió con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (sulfato sódico) y se concentraron a presión reducida para dar 3,02 g de **S5-7** en bruto. El material se usó sin purificación adicional. EM (IEN) *m/z* 407,46 (M-H).

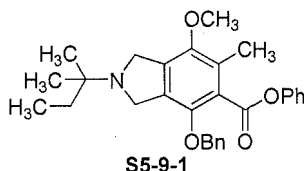
Síntesis de S5-8.



El compuesto **S5-7** (961 mg, 2,35 mmol) se disolvió parcialmente en 1,2-dicloroetano (10 ml) y se añadió cloruro de tetrabutilamonio (64,0 mg, 0,23 mmol). Se añadió lentamente cloruro de tionilo (0,683 ml, 9,41 mmol), formando una

solución transparente. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C en un tubo cerrado herméticamente y se agitó durante 1 hora a 30 min. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 50:1 a 20:1 de hexanos/EtOAc). Esto dio 1,40 g (80 %, 3 etapas) del compuesto **S5-8**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50-7,43 (m, 2H), 7,43-7,32 (m, 5 H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,11-7,06 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,89 (d, *J* = 0,72 Hz, 3 H), 2,43 (d, *J* = 0,92 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 467,35 (M+Na).

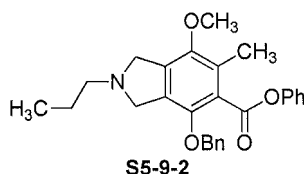
Síntesis de S5-9-1.



Se añadieron diisopropiletilamina (2,39 ml, 13,73 mmol) y t-amilamina (0,294 ml, 2,52 mmol) a una solución del compuesto **S5-8** (1,02 g, 2,29 mmol) en 1,2-dimetoxietano (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante una noche en un tubo cerrado herméticamente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (de 20:1 a 1:1 de hexanos/EtOAc), produciendo 623 mg (59 %) del compuesto **S5-9-1**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,38 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 5 H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,03 (s, 2H), 3,76 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,86 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,08 (s, 6 H), 0,91 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 460,45 (M+H).

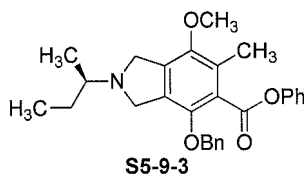
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **S5-8** y las aminas correspondientes por métodos similares a los descritos para **S5-9-1**.

Ejemplo 37. S5-9-2.



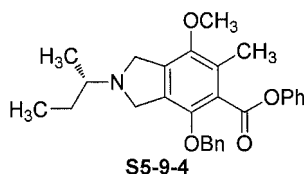
F_r = 0,20 en 33 % de EtOAc en Hexano; EM (IEN) *m/z* 432,48 (M+H).

Ejemplo 38. S5-9-3.



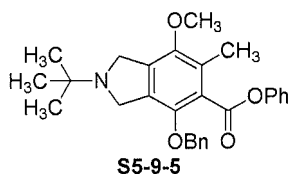
EM (IEN) *m/z* 446,45 (M+H).

Ejemplo 39. S5-9-4.



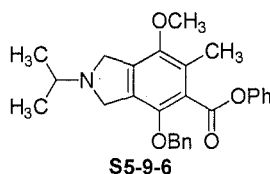
EM (IEN) *m/z* 446,48 (M+H).

Ejemplo 40. S5-9-5.



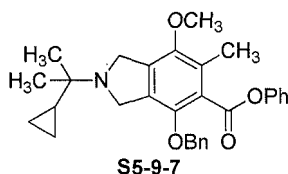
5 $F_r = 0,25$ en 33 % de EtOAc en Hexano; RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,38 (m, 2H), 7,37-7,28 (m, 5 H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 4,04 (s, 2H), 3,75 (s, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,16 (s, 9H); EM (IEN) m/z 446,48 (M+H).

Ejemplo 41. S5-9-6.



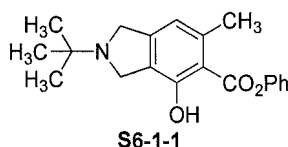
10 EM (IEN) m/z 432,48 (M+H).

Ejemplo 42. S5-9-7.



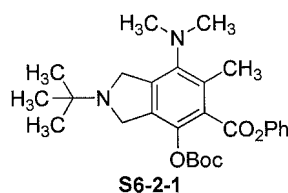
15 $F_r = 0,31$ en 33 % de EtOAc en Hexano; EM (IEN) m/z 472,51 (M+H).

Ejemplo 43. S6-1-1.



20 A una solución de **S3-13-2** (221 mg, 0,491 mmol, 1 equiv.) en dioxano:metanol:HCl 0,5 N en metanol (1:1:1,4 ml) se añadió paladio sobre carbono (10 %, 146 mg). El recipiente se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces, después se desgasificó burbujeando hidrógeno durante 4 min, y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de globo de hidrógeno. Después de 16,5 h, se añadieron 80 mg más de catalizador de paladio, y se repitió el procedimiento de evacuación y desgasificación. Después de 4 h más, la suspensión de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Silicycle, 25 g, gradiente del 1 al 8 % de metanol en diclorometano) proporcionó 112,6 mg del compuesto **S6-1-1** (70 %) en forma de un sólido ceroso de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 11,42-11,10 (s a, 1H), 7,37 (t, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,11 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,43-4,32 (m, 4 H), 2,61 (s, 3 H), 1,35 (s, 9H); EM (IEN) m/z 326,94 (M+H).

Ejemplo 44. S6-2-1.

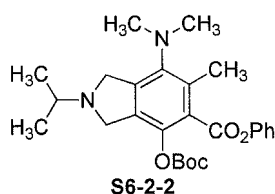


40 A una solución de **S6-1-1** (113 mg, 0,346 mmol, 1 equiv.) en ácido trifluoroacético (4 ml) a 0 °C se añadió nitrato potásico (67,4 mg, 0,667 mmol, 1,92 equiv.). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente, momento en el que la solución se volvió de color naranja. Después de 30 min, el disolvente se retiró a presión reducida. A una solución de este aceite en bruto en metanol:THF (1:1,2,5 ml) se añadió formaldehído (ac. al 37 %, 64 μl , 0,87 mmol, 2,5 equiv.) y

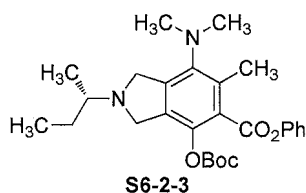
paladio sobre carbono (10 %, 101 mg). El recipiente de reacción se evacuó y se cargó de nuevo gas de hidrógeno tres veces, y la solución se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de globo de hidrógeno. Después de 18 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. Este aceite en bruto se disolvió en dimetilformamida (2 ml), y se añadieron diisopropiltilamina (241 μ l, 1,38 mmol, 4 equiv.), carbonato de di-terc-butilo (226 mg, 1,04 mmol, 3 equiv.) y una cantidad catalítica de dimetilaminopiridina. La mezcla de reacción se puso en una atmósfera de nitrógeno y se agitó a temperatura ambiente. Después de 2 h, la solución de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml) y agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Silicycle, 12 g, gradiente del 5 al 30 % de EtOAc en hexano) proporcionó 72 mg de **S6-2-1** (44 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 3 H), 4,15 (s, 2H), 3,93 (s, 3 H), 2,73 (s, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 1,42 (s, 9 H), 1,19 (s, 9H); EM (IEN) m/z 467,47 (M-H).

Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares a los descritos para **S6-2-1**.

15

Ejemplo 45. S6-2-2.

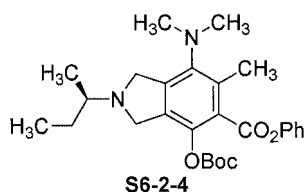
20 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,35 (m, 2H), 7,28-7,20 (m, 3 H), 4,08 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,88-2,80 (7H), 2,40 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H), 1,19 (d, $J = 4,9$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 455,01 (M+H).

Ejemplo 46. S6-2-3.

25

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 3 H), 4,09 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,73 (s, 6 H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,40 (s, 3 H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9 H), 1,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H), 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 467,51 (M-H).

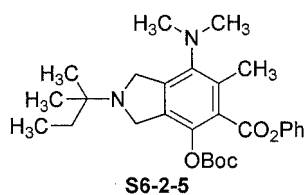
30

Ejemplo 47. S6-2-4.

35 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,38 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 3 H), 4,09 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,73 (s, 6 H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,39 (s, 3 H), 1,78-1,60 (m, 2H), 1,42 (s, 9 H), 1,14 (d, $J = 8,0$ Hz, 3 H), 0,94 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 467,55 (M-H).

Ejemplo 48. S6-2-5.

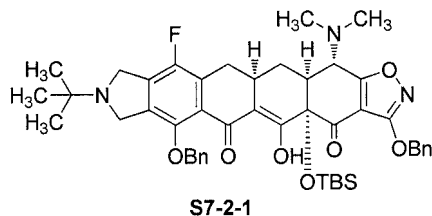
40



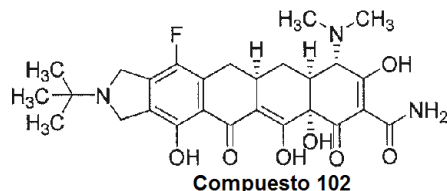
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,35 (m, 2H), 7,29-7,20 (m, 3 H), 4,13 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (s, 6 H), 2,40 (s, 3 H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,42 (s, 9 H), 1,09 (s, 6 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 481,48 (M-H).

Ejemplo 49. Compuesto 102**Síntesis de S7-2-1.**

5



Se preparó diisopropilamida de litio a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ a partir de n-butillitio (solución 2,5 M en hexano, 0,118 ml, 0,294 mmol) y diisopropilamina (0,0416 ml, 0,294 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió TMEDA (0,114 ml, 0,762 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución del compuesto **S1-11-1** (66,5 mg, 0,153 mmol) en THF (2 ml). Esto dio como resultado una solución de color naranja-rojo. Después de 5 min, se añadió una solución de enona **S7-1** (61,3 mg, 0,127 mmol) en THF (1 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm , 19 x 50 mm; el caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H_2O con HCO_2H al 0,1 %; Disolvente B: CH_3CN con HCO_2H al 0,1 %; gradiente: 20 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracción dirigida a masas], produciendo 17,2 mg (17 %) del producto deseado **S7-2-1** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 16,0 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,42-7,26 (m, 8 H), 5,35 (s, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,32-4,20 (m, 2H), 4,06-3,90 (m, 3 H), 3,21 (dd, $J = 15,6, 4,6$ Hz, 1H), 3,03-2,91 (m, 1H), 2,58-2,36 (m, 9 H), 2,13 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 1,18 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 822,51 (M+H).

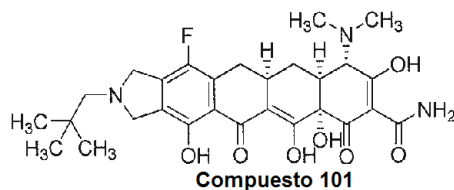
Síntesis del Compuesto 102.

25

Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S7-2-1** (17,2 mg, 0,0209 mmol) en 1,4-dioxano (0,8 ml) en un vial de plástico. Después de 4 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en metanol (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml) y HCl 0,5 M en metanol (0,5 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~ 5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó en un sistema de Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx, 10 μm , FI 100A [10 μm , 30 x 21,20 mm; el caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0 \rightarrow 70% de B; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 8,7 mg (69 %, 2 etapas) del **Compuesto 102** de producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,85 (c, $J = 15,1$ Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,22-2,95 (m, 9 H), 2,36-2,24 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN) m/z 530,35 (M+H).

40

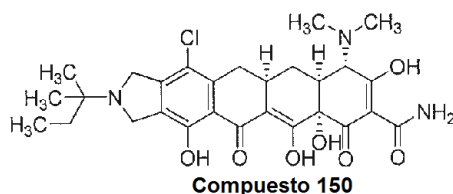
Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares al del Compuesto 102, sustituyendo la isoindolina adecuada **S1-11**, **S2-1**, **S3-13**, **S4-10**, **S5-9**, o **S6-2** por **S1-11-1**.

Ejemplo 50. Compuesto 101.

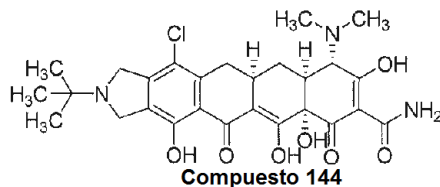
- 5 Se preparó a partir de **S2-1-1**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 5,17 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,81 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,34-2,95 (m, 9 H), 2,38-2,22 (m, 2H), 1,61 (c, $J = 12,5$ Hz, 1H), 1,19 (s, 9H); EM (IEN) m/z 544,35 (M+H).

Ejemplo 51. Compuesto 150.

10



- 15 Se preparó a partir de **S3-13-1**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,94-4,67 (m, 4 H), 4,18 (s, 1H), 3,18-2,95 (m, 9 H), 2,40-2,26 (m, 2H), 1,91 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,63 (c, $J = 12,4$ Hz, 1H), 1,48 (s, 6 H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 560,26, 562,27 (M+H).

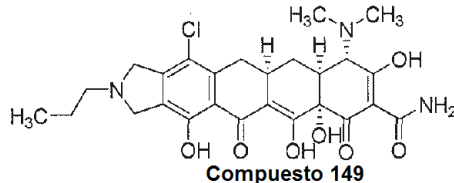
Ejemplo 52. Compuesto 144.

20

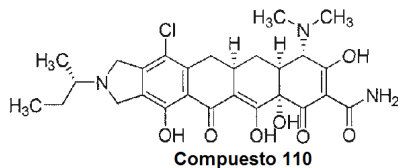
- Se preparó a partir de **S3-13-2**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,90-4,73 (m, 4 H), 4,16 (s, 1H), 3,17-2,95 (m, 9 H), 2,41-2,24 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN) m/z 546,20, 548,29 (M+H).

Ejemplo 53. Compuesto 149.

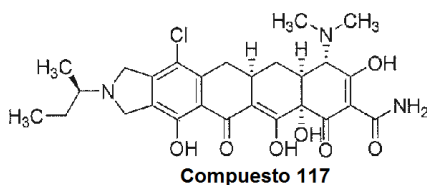
25



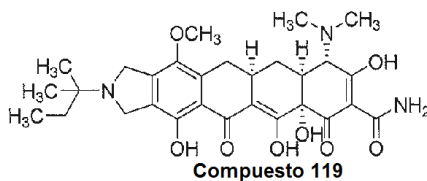
- 30 Se preparó a partir de **S3-13-3**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 5,05-4,95 (m, 2H), 4,71 (d, $J = 15,1$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,50-3,42 (m, 2H), 3,17-2,94 (m, 9 H), 2,42-2,24 (m, 2H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,63 (c, $J = 12,8$ Hz, 1H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 532,23, 534,20 (M+H).

Ejemplo 54. Compuesto 110.

- 5 Se preparó a partir de **S3-13-4**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,98-4,86 (m, 2H), 4,78 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 4,70 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,17-2,92 (m, 9 H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,79-1,56 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 3 H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 546,21, 548,23 (M+H).

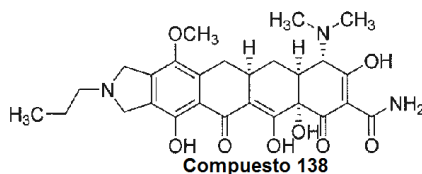
10 Ejemplo 55. Compuesto 117.

- 15 Se preparó a partir de **S3-13-5**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,98-4,88 (m, 2H), 4,84-4,64 (m, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,70-3,57 (m, 1H), 3,15-2,94 (m, 9 H), 2,43-2,24 (m, 2H), 2,09-1,96 (m, 1H), 1,77-1,55 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 546,48, 548,48 (M+H).

Ejemplo 56. Compuesto 119.

- 20 Se preparó a partir de **S5-9-1**, sólido de color amarillo: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,87 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 4,1$ Hz, 3 H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 3,06-2,92 (m, 2H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,88 (c, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,47 (s, 6 H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 556,53 (M+H).

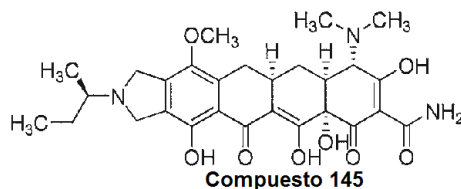
25

Ejemplo 57. Compuesto 138.

- 30 Se preparó a partir de **S5-9-2**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,87 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 3,2$ Hz, 3 H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,10-2,91 (m, 4 H), 2,36-2,18 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 528,51 (M+H).

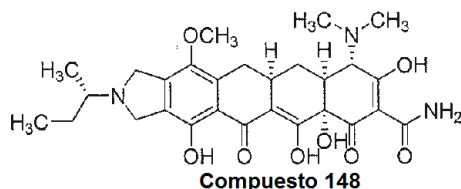
Ejemplo 58. Compuesto 145.

35



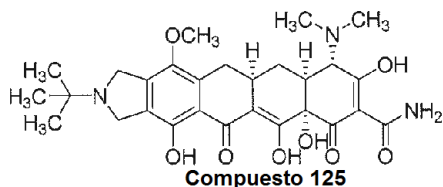
Se preparó a partir de **S5-9-3**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,00-4,76 (m, 2H), 4,59 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,12 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 3,76 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,66-3,55 (m, 1H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,10-2,91 (m, 9 H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,4$ Hz, 3 H), 1,08 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 542,54 (M+H).

5 **Ejemplo 59. Compuesto 148.**



10 Se preparó a partir de **S5-9-4**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,00-4,76 (m, 2H), 4,58 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,75 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,64-3,55 (m, 1H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,09-2,90 (m, 9 H), 2,35-2,19 (m, 2H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,45 (dd, $J = 6,4, 3,7$ Hz, 3 H), 1,07 (t, $J = 7,2$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 542,52 (M+H).

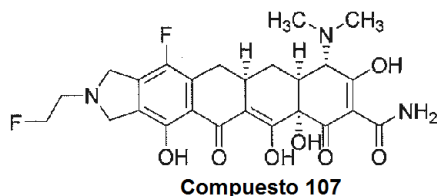
Ejemplo 60. Compuesto 125.



15 Se preparó a partir de **S5-9-5**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,87 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,76 (d, $J = 3,2$ Hz, 3 H), 3,27-3,19 (m, 1H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,10-2,91 (m, 2H), 2,36-2,18 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN) m/z 542,56 (M+H).

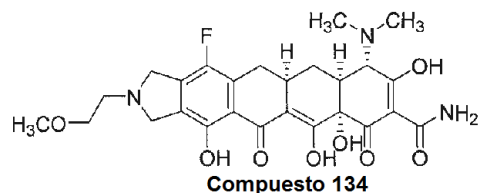
20

Ejemplo 61. Compuesto 107.



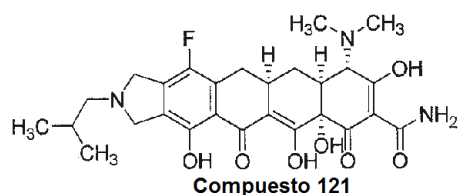
25 Se preparó a partir de **S1-11-2**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,99-4,94 (m, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,97-3,92 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,25-3,16 (m, 1H), 3,15-2,92 (m, 11 H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,28-2,17 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 520,24 (M+H).

30 **Ejemplo 62. Compuesto 134.**



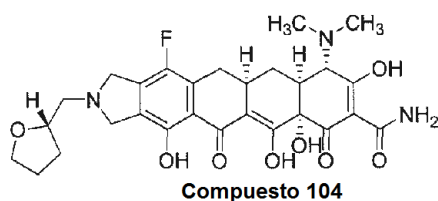
35 Se preparó a partir de **S1-11-3**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,07-4,92 (m, 1H), 4,80-4,55 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,75-3,65 (m, 2H), 3,46 (s, 3 H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,13-2,92 (m, 9 H), 2,39-2,19 (m, 2H), 1,70-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 532,24 (M+H).

Ejemplo 63. Compuesto 121.



- 5 Se preparó a partir de **S1-11-4**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,78-4,68 (m, 1H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,14-2,89 (m, 10 H), 2,41-2,28 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 2H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 530,19 (M+H).

Ejemplo 64. Compuesto 104.

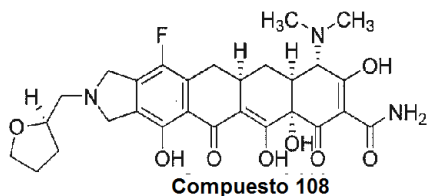


10

- Se preparó a partir de **S1-11-5**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,08-4,70 (m, 3 H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,14-2,92 (m, 8 H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 558,26 (M+H).

15

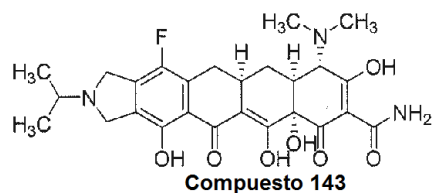
Ejemplo 65. Compuesto 108.



- 20 Se preparó a partir de **S1-11-6**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,07-4,70 (m, 3 H), 4,69-4,58 (m, 1H), 4,37-4,27 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,67-3,57 (m, 1H), 3,53-3,43 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,14-2,92 (m, 8 H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,27-2,13 (m, 2H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 558,21 (M+H).

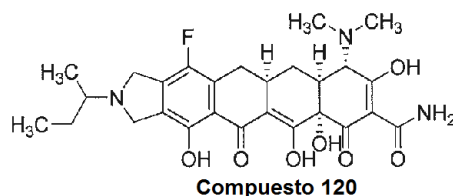
Ejemplo 66. Compuesto 143.

25



- 30 Se preparó a partir de **S1-11-7**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,05-4,81 (m, 2H), 4,80-4,70 (m, 1H), 4,68-4,55 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,85-3,72 (m, 1H), 3,24-3,13 (m, 1H), 3,13-2,90 (m, 8 H), 2,40-2,26 (m, 1H), 2,25-2,16 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 1H), 1,47 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 516,32 (M+H).

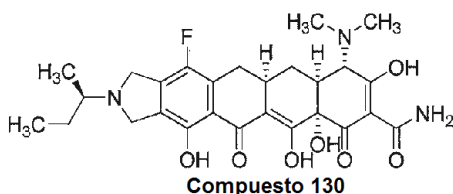
Ejemplo 67. Compuesto 120.



- 5 Se preparó a partir de **S1-11-8**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,10-4,74 (m, 3 H), 4,70-4,58 (m, 1H), 4,09 (s, 1 H), 3,69-3,54 (m, 1H), 3,24-2,88 (m, 9 H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,08 (t, $J = 7,9$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 530,27 (M+H).

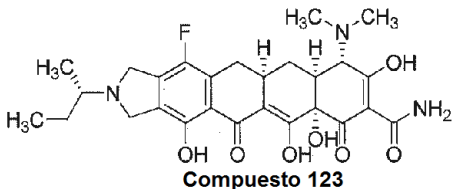
Ejemplo 68. Compuesto 130.

10



- 15 Se preparó a partir de **S1-11-9**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,03-4,74 (m, 3 H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,23-2,90 (m, 9 H), 2,37-2,18 (m, 2H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,76-1,56 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 530,26 (M+H).

Ejemplo 69. Compuesto 123.

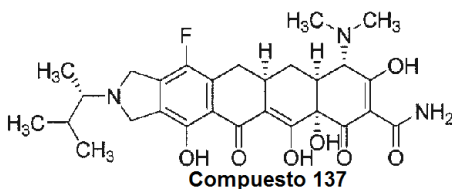


20

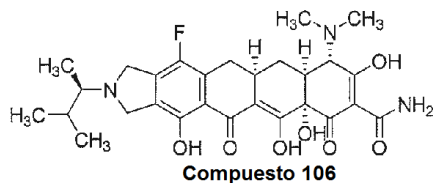
- Se preparó a partir de **S1-11-10**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,05-4,73 (m, 3 H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,23-2,91 (m, 9 H), 2,38-2,28 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,07-1,94 (m, 1H), 1,75-1,57 (m, 2H), 1,44 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 530,26 (M+H).

Ejemplo 70. Compuesto 137.

25



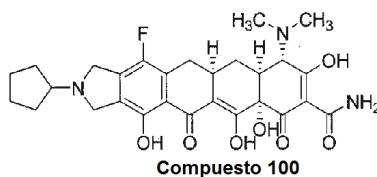
- 30 Se preparó a partir de **S1-11-11**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,08-4,73 (m, 3 H), 4,72-4,52 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,23-2,90 (m, 9 H), 2,44-2,27 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,07-1,01 (m, 3 H); EM (IEN) m/z 544,32 (M+H).

Ejemplo 71. Compuesto 106.

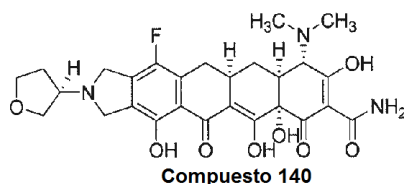
- 5 Se preparó a partir de **S1-12-11**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,10-4,73 (m, 3 H), 4,72-4,58 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,24-2,87 (m, 9 H), 2,45-2,29 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1H), 1,38 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,10 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,05 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 544,31 (M+H).

Ejemplo 72. Compuesto 100.

10

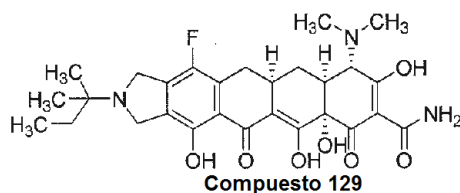


- 15 Se preparó a partir de **S1-13-11**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,10-4,91 (m, 2H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,65-4,53 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,03-3,90 (m, 1H), 3,24-2,90 (m, 9 H), 2,39-2,18 (m, 4 H), 1,98-1,70 (m, 6 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 542,27 (M+H).

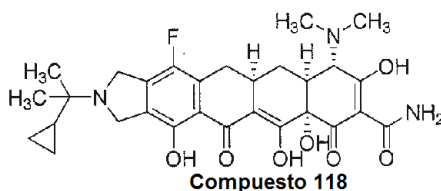
Ejemplo 73. Compuesto 140.

20

- Se preparó a partir de **S1-11-14**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,15-5,43 (ancho, 4 H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,27-4,19 (m, 1H), 4,17-4,10 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,13-2,91 (m, 8 H), 2,57-2,44 (m, 1H), 2,40-2,17 (m, 3 H), 1,71-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 544,21 (M+H).

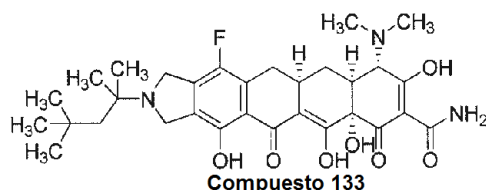
Ejemplo 74. Compuesto 129.

- 30 Se preparó a partir de **S1-11-15**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,96-4,63 (m, 4 H), 4,10 (s, 1H), 3,28-2,85 (m, 9 H), 2,41-2,16 (m, 2H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,46 (s, 6 H), 1,12-1,02 (m, 3 H); EM (IEN) m/z 569,26 (M+H).

Ejemplo 75. Compuesto 118.

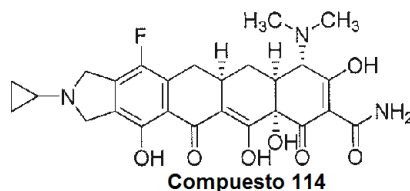
Se preparó a partir de **S1-11-16**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,02-4,74 (m, 4 H), 4,09 (s, 1H), 3,23-2,91, 2,39-2,27 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,37 (s, 6 H), 1,34-1,25 (m, 1H), 0,78-0,68 (m, 2H), 0,68-0,61 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 556,36 (M+H).

5 **Ejemplo 76. Compuesto 133.**



10 Se preparó a partir de **S1-11-17**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,99-4,79 (m, 2H), 4,79-4,69 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,24-2,92 (m, 9 H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,86 (s, 2H), 1,70-1,56 (m, 7 H), 1,13 (s, 9H); EM (IEN) m/z 586,38 (M+H).

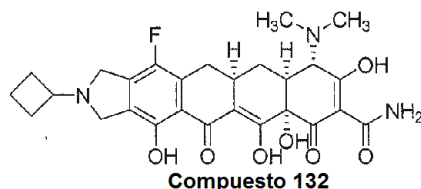
Ejemplo 77. Compuesto 114.



15 Se preparó a partir de **S1-11-18**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,09-4,80 (m, 4 H), 4,10 (s, 1H), 3,28-2,94 (m, 10 H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,28-2,21 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 2H), 1,18-1,03 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 514,47 (M+H).

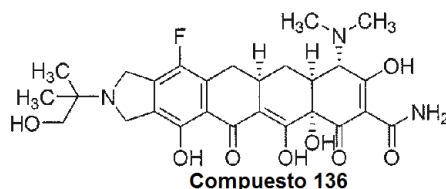
20

Ejemplo 78. Compuesto 132.



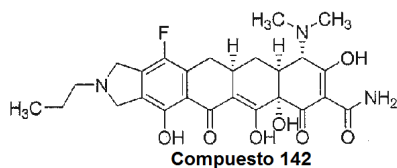
25 Se preparó a partir de **S1-11-19**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,04-4,84 (m, 2H), 4,64-4,56 (m, 1H), 4,53-4,42 (m, 1H), 4,18-4,04 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 1H), 3,14-2,95 (m, 8 H), 2,50-2,29 (m, 5 H), 2,28-2,20 (m, 1H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 528,49 (M+H).

30 **Ejemplo 79. Compuesto 136.**



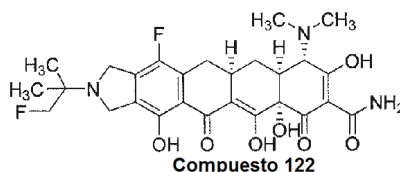
35 Se preparó a partir de **S1-11-20**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,97-4,81 (m, 1H), 4,80-4,65 (m, 3 H), 4,09 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,23-2,91 (m, 9 H), 2,39-2,27 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,44 (s, 6 H); EM (IEN) m/z 546,33 (M+H).

Ejemplo 80. Compuesto 142.



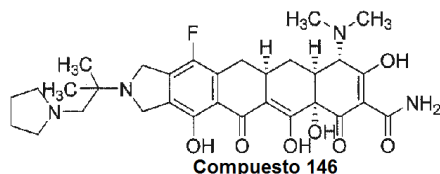
5 Se preparó a partir de **S1-11-21**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,08-4,81 (m, 2H), 4,75-4,47 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,50-3,37 (m, 2H), 3,21-2,84 (m, 9H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,26-2,17 (m, 1H), 1,92-1,76 (m, 2H), 1,71-1,57 (m, 1H), 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 516,24 (M+H).

Ejemplo 81. Compuesto 122.



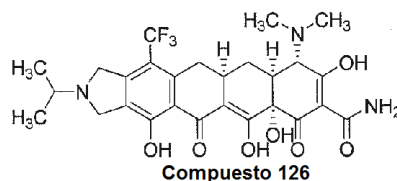
10 Se preparó a partir de **S1-11-22**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,96-4,82 (m, 4 H), 4,10 (s, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,83 (m, 1H), 3,23-3,15 (m, 1H), 3,14-2,91 (m, 8 H), 2,40-2,29 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 7 H); EM (IEN) *m/z* 548,53 (M+H).

15 **Ejemplo 82. Compuesto 146.**



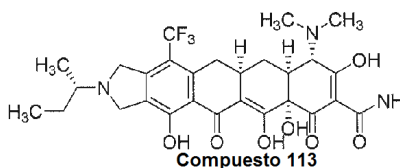
20 Se preparó a partir de **S1-11-23**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,92-4,78 (m, 2H), 4,78-4,66 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,98-3,85 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 2H), 3,22-3,12 (m, 1H), 3,14-2,90 (m, 8 H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,27-2,01 (m, 7 H), 1,74-1,56 (m, 7 H); EM (IEN) *m/z* 599,29 (M+H).

Ejemplo 83. Compuesto 126.



25 Se preparó a partir de **S4-10-1**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,13-4,96 (m, 1H), 4,64-4,51 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,86-3,74 (m, 1H), 3,24-2,89 (m, 11 H), 2,66-2,52 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,47 (s, 6 H); EM (IEN) *m/z* 566,26 (M+H).

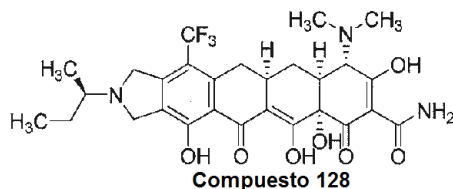
30 **Ejemplo 84. Compuesto 113.**



35 Se preparó a partir de **S4-10-2**: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,08-4,93 (m, 1H), 4,80-4,60 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,27-3,17 (m, 1H), 3,16-2,85 (m, 10 H), 2,65-2,52 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,08-1,95 (m, 1H),

1,77-1,58 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 1,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 580,26 (M+H).

Ejemplo 85. Compuesto 128.

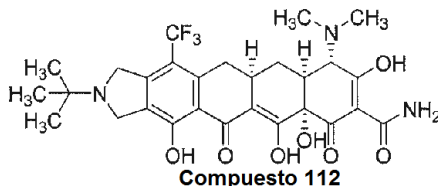


5

Se preparó a partir de **S4-10-3**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,08-4,91 (m, 1H), 4,70-4,51 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,66-3,56 (m, 1H), 3,26-3,17 (m, 1H), 3,16-2,86 (m, 10 H), 2,66-2,53 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,09-1,94 (m, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,45 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 580,26 (M+H).

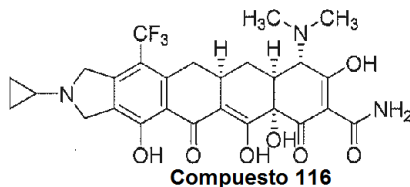
10

Ejemplo 86. Compuesto 112.



15 Se preparó a partir de **S4-10-4**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,98-4,86 (m, 1H), 4,78-4,66 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,25-2,89 (m, 12 H), 2,68-2,52 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,53 (s, 9H); EM (IEN) m/z 580,26 (M+H).

Ejemplo 87. Compuesto 116.

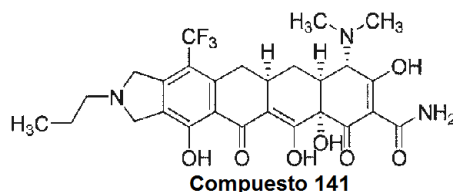


20

Se preparó a partir de **S4-10-5**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,17-5,01 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,27-3,19 (2H), 3,16-2,84 (m, 10 H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,27-2,19 (m, 1H), 1,72-1,59 (m, 1H), 1,20-1,13 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2 H); EM (IEN) m/z 564,17 (M+H).

25

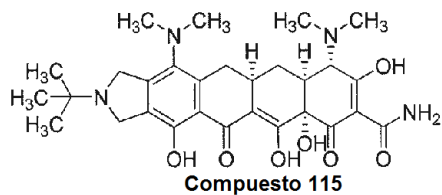
Ejemplo 88. Compuesto 141.



30 Se preparó a partir de **S4-10-6**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,20-5,07 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 4,13 (s, 1 H) 3,51-3,38 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 1H), 3,16-2,90 (m, 10 H), 2,67-2,51 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 1,94-1,80 (m, 2 H) 1,72-1,59 (m, 1H), 1,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 566,26 (M+H).

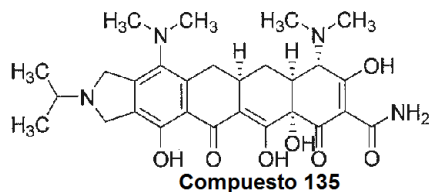
Ejemplo 89. Compuesto 115.

35



Se preparó a partir de **S6-2-1**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,16-4,96 (m, 2H), 4,78-4,62 (m, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,28-2,92 (m, 15 H), 2,61-2,40 (m, 1H), 2,36-2,27 (m, 1H), 1,75-1,53 (m, 10 H); EM (IEN) m/z 555,27 (M+H).

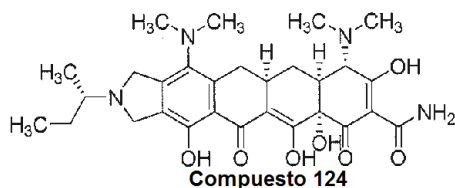
5

Ejemplo 90. Compuesto 135.

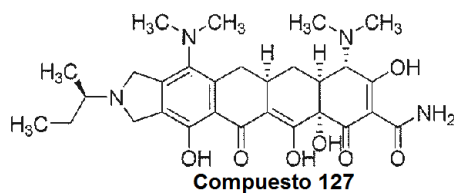
10 Se preparó a partir de **S6-2-2**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,19-5,03 (m, 1H), 4,60-4,46 (m, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88-3,75 (m, 1H), 3,13-2,82 (m, 17 H), 2,48-2,21 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 1H), 1,57-1,44 (m, 6 H); EM (IEN) m/z 541,24 (M+H).

Ejemplo 91. Compuesto 124.

15

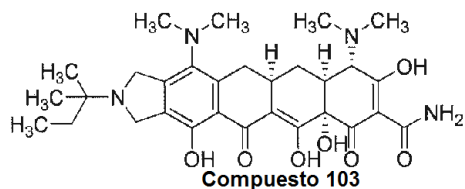


20 Se preparó a partir de **S6-2-3**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,10-4,96 (m, 1H), 4,58-4,46 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,68-3,55 (m, 1H), 3,10-2,68 (m, 18 H), 2,40-2,18 (m, 1H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,78-1,57 (m, 2H), 1,46 (d, $J = 6,1$ Hz, 3 H), 1,09 (t, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 555,33 (M+H).

Ejemplo 92. Compuesto 127.

25

Se preparó a partir de **S6-2-4**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,14-4,96 (m, 1H), 4,58-4,44 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,10-2,69 (m, 18 H), 2,38-2,19 (m, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H), 1,76-1,57 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 3 H), 1,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 555,39 (M+H).

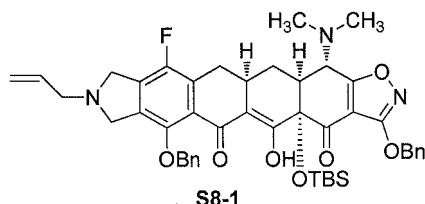
Ejemplo 93. Compuesto 103.

Se preparó a partir de **S6-2-5**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,12-4,98 (m, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,16 (s, 1H), 3,25-2,91 (m, 15 H), 2,61-2,38 (m, 1H), 2,35-2,25 (m, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,52 (s, 6 H), 1,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 569,26 (M+H).

5

Ejemplo 94. Compuesto 105

Síntesis de **S8-1**.



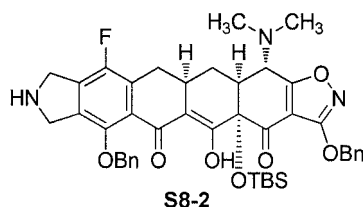
10

A una solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en hexanos, 446 μl , 0,804 mmol, 2,2 equiv.) y TMEDA (328 μl , 2,19 mmol, 6 equiv.) en THF (8 ml) a -78°C se añadió una solución del compuesto **S1-11-21** (168 mg, 0,402 mmol, 1,1 equiv.) en THF (1 ml) mediante adición gota a gota. Esto dio como resultado una solución de color rojo oscuro. Después de 30 min, se añadió una solución de enona **S7-1** (175 mg, 0,362 mmol, 1 equiv.) en THF (1,2 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a -15°C durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada, 15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Silicycle, 25 g, gradiente del 10 al 25 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 208 mg de **S8-1** (71 %) en forma de un sólido de color blanco: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 16,05 (s, 1H), 7,53-7,43 (m, 2H), 7,42-7,28 (m, 8 H), 5,95-5,79 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,27-5,12 (m, 2H), 4,90 (c, $J = 10,4$ Hz, 2H), 4,01-3,74 (m, 4 H), 3,29 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 3,25-3,18 (m, 1H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,58-2,34 (m, 9 H), 2,13 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 806,38 (M+H).

20

25

Síntesis de **S8-2**.



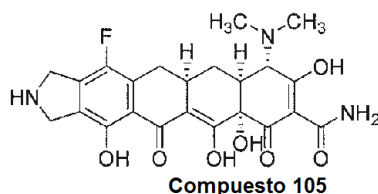
Un matraz secado a la llama se cargó con ácido *N,N*-dimetilbarbitúrico (103 mg, 0,66 mmol, 2,6 equiv.) y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (20,1 mg, 0,017 mmol, 0,07 equiv.). El vial se evacuó y se cargó de nuevo con nitrógeno tres veces. Una solución de **S8-1** (205 mg, 0,254 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (desgasificado, 4 ml) en una atmósfera de nitrógeno se transfirió mediante una jeringa al vial preparado. La solución heterogénea resultante se puso en bloque de calentamiento a 35°C . Después de 1 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Silicycle, 12 g, gradiente del 20 al 60 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 176 mg de **S8-2** (90 %) en forma de un sólido de color naranja: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52-7,45 (m, 2H), 7,41-7,28 (m, 8 H), 5,36 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,34-4,20 (m, 2H), 4,19-3,99 (m, 2H), 3,96 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,36-3,27 (m, 1H), 3,23 (dd, $J = 4,9, 15,2$ Hz, 1H), 3,04-2,93 (m, 1H), 2,59-2,36 (m, 9 H), 2,14 (d, $J = 14,7$ Hz, 1H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 766,33 (M+H).

30

35

40

Síntesis del Compuesto 105.



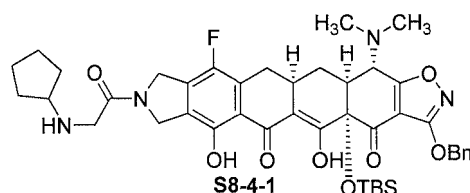
A una solución de **S8-2** (9,6 mg, 0,012 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 150 μl). Después de dos horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (2,4 g en

45

25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 8 mg) a una solución de este aceite en bruto en dioxano:MeOH:HCl 0,5 N en Metanol (5:4:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces, y después la solución se desgasificó burbujando hidrógeno durante 3 minutos. La reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx, 10 μ , RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, Disolvente B: Metanol; volumen de inyección: 1,5 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 20 \rightarrow 80 % de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, que se eluyen a 6,75-7,5 min, se recogieron y se criodesecaron para proporcionar 2,0 mg del compuesto deseado, **Compuesto 105** (33 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,74 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,25-3,14 (m, 1H), 3,14-2,88 (m, 8 H), 2,40-2,28 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,71-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 474,13 (M+H).

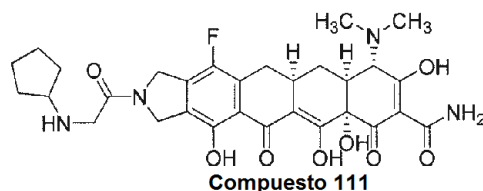
15 Ejemplo 95. Compuesto 111

Síntesis de S8-4-1.



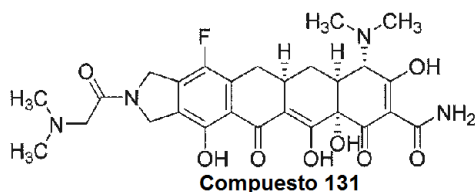
A una solución de **S8-2** (30,3 mg, 0,040 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadió bromuro de bromoacetilo (3,6 μ l, 0,041 mmol, 1,05 equiv.). Después de 5 min, se añadieron 0,75 μ l de bromuro de bromoacetilo (0,008 mmol, 0,2 equiv.), seguido de ciclopentilamina (19,5 μ l, 0,197 mmol, 5 equiv.). Después de 1 h, la reacción estaba completa, y la mezcla se concentró a presión reducida para producir **S8-4-1** en bruto, que se usó sin purificación adicional.

Síntesis del Compuesto 111.



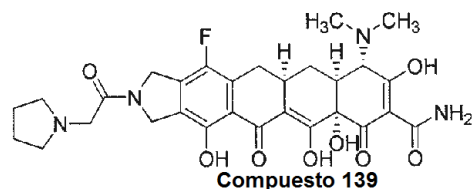
A una solución de este aceite en bruto en 1,4-dioxano (1,8 ml) se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 250 μ l). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (3,6 g en 30ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 15,1 mg) a una solución este aceite en bruto en dioxano:MeOH (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces. La reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx, 10 μ , RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, Disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2,4 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 20 \rightarrow 80 % de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, que se eluyen a 11,0-12,5 min, se recogieron y se criodesecaron para proporcionar 2,4 mg del compuesto deseado, **Compuesto 111** (9 %): RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,04-4,75 (m, 4 H), 4,17-4,06 (m, 3 H), 3,68-3,56 (m, 1H), 3,24-2,90 (m, 9 H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,26-2,04 (m, 3 H), 1,91-1,57 (m, 7 H); EM (IEN) m/z 599,28 (M+H).

45 Ejemplo 96. Compuesto 131.



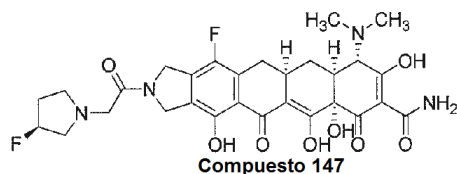
A una solución de **S8-2** (20,1 mg, 0,026 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadió clorhidrato de cloruro de dimetilaminoacetilo (85 %, 7,4 mg, 0,039 mmol, 1,5 equiv.). Después de 2,5 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato sódico (acuosa saturada, 3 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir **S8-4-2** (no mostrado). A una solución de este aceite en bruto en 1,4-dioxano (1,5 ml) se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 300 µl). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (3,6 g en 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 12 mg) a una solución este aceite en bruto en dioxano:MeOH (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2,5 h, después se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx, 10 µ, RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, Disolvente B: Metanol; volumen de inyección: 2,0 ml (Metanol al 20 % en HCl 0,05 N en agua); gradiente: 20→80 % de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, que se eluyen a 8,0-10,2 min, se recogieron y de criodesecaron para proporcionar 7,0 mg del compuesto deseado, **Compuesto 131** (42 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,99-4,73 (m, 4 H), 4,37-4,27 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,22-2,91 (m, 15 H), 2,37-2,16 (m, 2H), 1,71-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 559,19 (M+H).

Ejemplo 97. Compuesto 139.



A una solución de **S8-2** (21,0 mg, 0,027 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadió clorhidrato de cloruro de pirrolidinacetilo (8,4 mg, 0,045 mmol, 1,7 equiv.). Después de 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con una solución de bicarbonato sódico (acuosa saturada, 3,5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 7 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secó (Na₂SO₄), se filtró, y se concentraron a presión reducida para producir **S8-4-3** (no mostrado). A una solución de este aceite en bruto en 1,4-dioxano (1,7 ml) se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 300 µl). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (3,6 g en 30ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 15 mg) a una solución este aceite en bruto en dioxano:MeOH (5:4, 0,90 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2,5 h, después se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx, 10 µ, RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, Disolvente B: Metanol; volumen de inyección: 2,0 ml (Metanol al 20 % en HCl 0,05 N en agua); gradiente: 20→80 % de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, que se eluyen a 9,4-11,1 min, se recogieron y de criodesecaron para proporcionar 3,5 mg del compuesto deseado, **Compuesto 139** (19%): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 5,00-4,74 (m, 4 H), 4,43-4,35 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,84-3,73 (m, 2H), 3,27-2,90 (m, 11 H), 2,37-2,00 (m, 6 H), 1,70-1,56 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 585,28 (M+H).

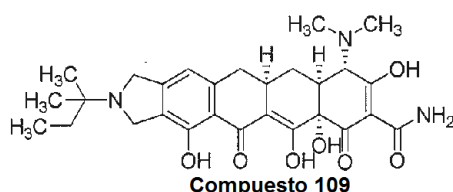
Ejemplo 98. Compuesto 147.



A una solución de **S8-2** (33,0 mg, 0,043 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadió bromuro de bromoacetilo (4,1 µl, 0,047 mmol, 1,1 equiv.). Después de 40 min, se añadió sal clorhidrato de (S)-(+)-3-fluoropirrolidina (15,6 mg, 0,124 mmol, 3 equiv.), seguido de trietilamina (18 µl, 0,126 mmol, 3 equiv.). Después de 19 h más, se añadieron más cantidades de sal de pirrolidina (32 mg, 0,254 mmol, 6 equiv.) y trietilamina (54 µl, 0,387 mmol, 9 equiv.). Después de 20 h, la mezcla se diluyó con salmuera (8 ml), agua (1,5 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir **S8-4-4** (no

mostrado). A una solución de este aceite en bruto en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución acuosa de HF (50 %, 250 μ l). Después de 1,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de K_2HPO_4 (3 g en 30ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 16,5 mg) a una solución este aceite en bruto en dioxano:MeOH (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces. La reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx, 10 μ , RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, Disolvente B: CH_3CN ; volumen de inyección: 2,4 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 10 \rightarrow 60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, que se eluyen a 6,3-7,3 min, se recogieron y de criodesecaron para proporcionar 7,8 mg del compuesto deseado, **Compuesto 147** (27%): RMN 1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,61-5,34 (m, 1H), 5,02-4,77 (m, 4 H), 4,58-4,38 (m, 2H), 4,18-3,90 (m, 3 H), 3,74-3,38 (m, 2H), 3,24-2,89 (m, 9 H), 2,59-2,28 (m, 4 H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,71-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 603,35 (M+H).

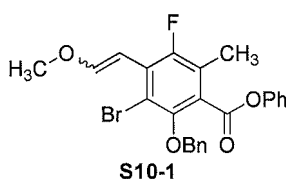
Ejemplo 99. Compuesto 109.



El **Compuesto 150** (7,9 mg, 0,013 mmol) se disolvió en metanol (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) y HCl 0,5 M en metanol (0,2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~2 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se disolvió en metanol (1 ml) y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~20 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante una noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó en un sistema de Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx, 10 μ , FI 100A [10 μ m, 30 x 21,20 mm; el caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: Metanol; gradiente: 20 \rightarrow 100 % de B; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 1,2 mg (16%, 2 etapas) del **Compuesto 109** de producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 6,84 (s, 1H), 4,85-4,65 (m, 4 H), 4,13 (s, 1H), 3,15-2,88 (m, 9 H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 1H), 1,92-1,82 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 1H), 1,44 (s, 6 H), 1,06 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 526,30 (M+H).

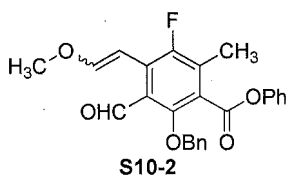
Ejemplo 100. Compuesto 201

Síntesis de S10-1.



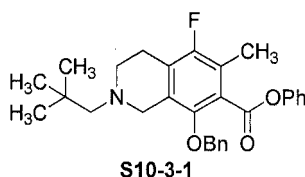
Se añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (1,55 g, 4,51 mmol) a una suspensión de t-butoxido potásico (0,506 g, 4,51 mmol) en THF (15 ml), dando una solución de color rojo inmediata. Después de 15 min, se añadió una solución del compuesto **S1-7** (1,00 g, 2,26 mmol) en THF (5 ml). Después de 2 h, la mezcla de reacción se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 20 g, gradiente del 0 al 6% de EtOAc en hexano), produciendo 986 mg (93 %) del compuesto **S10-1** en forma de una mezcla de dos isómeros. EM (IEN) m/z 493,04, 495,04 (M+Na).

Síntesis de S10-2.



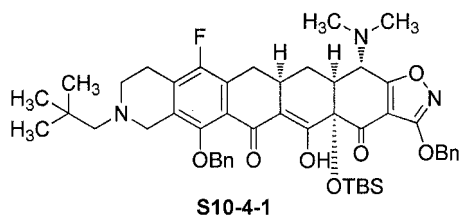
Se añadió una solución de cloruro de *i*-propil magnesio/cloruro de litio (Chemetall Foote Corporation, solución 1,2 M en THF, 8,5 ml, 10,2 mmol) a una solución a -50 °C del compuesto **S10-1** (956 mg, 2,03 mmol) en THF (400 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. Se añadió N,N-dimetilformamida (1,25 ml, 16,2 mmol), y la reacción se dejó calentar a ta. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó por cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente del 5 al 40% de EtOAc en hexano), produciendo 205 mg (24 %) del compuesto **S10-2**. *F_r* = 0,23 en EtOAc al 20% en hexano; RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,3 (s, 1H), 7,45-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,24 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 3 H), 6,67 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,77 (s, 3 H), 2,43 (d, *J* = 4,6 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 443,18 (M+Na).

Síntesis de S10-3-1.



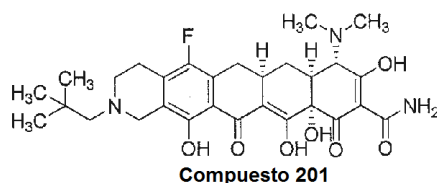
Se añadió neopentilamina (0,077 ml, 0,66 mmol) a una solución del compuesto **S10-2** (55,5 mg, 0,132 mmol) en CH₂Cl₂ (5 ml) y ácido acético (0,038 ml, 0,66 mmol). Después de 5 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (83,9 mg, 0,396 mmol). Después de 1 hora, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO₃ (solución acuosa saturada, 2x). Los extractos orgánicos se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida, produciendo 53,3 mg (88 % en bruto) del compuesto **S10-3-1**. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,46-7,30 (m, 7 H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,86-2,75 (m, 4 H), 2,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 2,23 (s, 2H), 0,89 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 462,28 (M+H).

Síntesis de S10-4-1.



Se preparó diisopropilamida de litio a -40 °C a partir de *n*-butillitio (solución 2,5 M en hexano, 0,045 ml, 0,11 mmol) y diisopropilamina (0,016 ml, 0,11 mmol) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se enfrió a -78 °C y se añadió TMEDA (0,040 ml, 0,27 mmol), seguido de la adición gota a gota de una solución del compuesto **S10-3-1** (24,9 mg, 0,0539 mmol) en THF (1 ml). No se observó cambio de color, por lo que se añadió más cantidad de diisopropilamida de litio (solución 2,0 M en THF, 0,060 ml, 0,12 mmol) hasta que persistió una solución de color rojo intenso. Después de 15 min, se añadió una solución de enona **S7-1** (21,7 mg, 0,045 mmol) en THF (0,5 ml). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 x 50 mm; el caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H₂O con HCO₂H al 0,1 %; Disolvente B: CH₃CN con HCO₂H al 0,1 %; gradiente: 50→100 % de B; recogida de fracción dirigida a masas], produciendo 18,9 mg (49 %) del producto deseado **S10-4-1** en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 16,0 (s, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,40-7,28 (m, 8 H), 5,36 (s, 2H), 4,94 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,10-3,89 (m, 3 H), 3,29-3,15 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 2H), 2,65-2,40 (m, 11 H), 2,15 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H), 0,98 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 850,39 (M+H).

Síntesis del Compuesto 201.

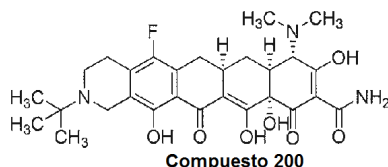


Se añadió HF acuoso (0,4 ml, 48 %) a una solución de **S10-4-1** (18,9 mg, 0,022 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) en un vial

de plástico. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se vertió en una solución de K_2HPO_4 (4,8 g) en agua (15 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El material se disolvió en Metanol (2 ml), 1,4-dioxano (2 ml) y HCl 0,5 M en Metanol (0,5 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, ~5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó en un sistema de Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx, 10 μ , FI 100A [10 μ m, 30 x 21,20 mm; el caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH_3CN ; gradiente: 0 \rightarrow 70% de B; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 7,8 mg (57%, 2 etapas) del **Compuesto 201** de producto deseado en forma de un sólido de color amarillo. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,60 (t, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,32 (dd, $J = 16,0, 7,8$ Hz, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,36-3,16 (m, 5 H), 3,15-2,96 (m, 8 H), 2,35-2,24 (m, 2H), 1,61 (c, $J = 12,7$ Hz, 1H), 1,20 (s, 9H); EM (IEN) m/z 558,26 (M+H).

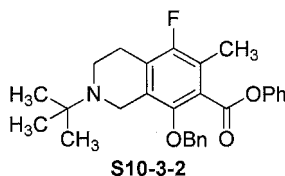
Los siguientes compuestos se prepararon por métodos similares al del Compuesto 201, sustituyendo la tetrahidroisoquinolina adecuada por **S10-3-1**. Las tetrahidroisoquinolinas adecuadas se prepararon por métodos similares al de **S10-3-1**, sustituyendo la amina adecuada por neopentilamina.

Ejemplo 101. Compuesto 200.



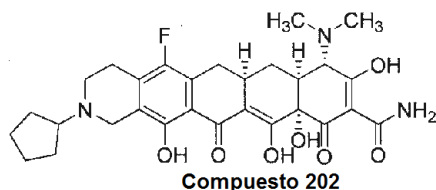
Sólido de color amarillo: RMN 1H (400 MHz, CD_3OD con 1 gota de DCl) δ 4,53 (t, $J = 15,8$ Hz, 1H), 4,24 (dd, $J = 16,0, 3,7$ Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,04-3,96 (m, 1H), 3,34-3,14 (m, 4 H), 3,14-2,90 (m, 8 H), 2,34-2,23 (m, 2H), 1,69-1,52 (m, 10 H); EM (IEN) m/z 544,27 (M+H).

Se preparó a partir de **S10-3-2**,



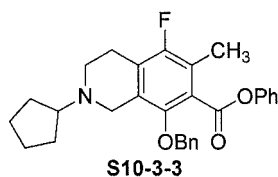
RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45-7,30 (m, 7H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,33 (s, 3 H), 1,11 (s, 9H); EM (IEN) m/z 448,31 (M+H).

Ejemplo 102. Compuesto 202.



- 5 Sólido de color amarillo: RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD con 1 gota de DCl) δ 4,59 (t, *J* = 15,3 Hz, 1H), 4,22 (dd, *J* = 16,3, 5,7 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,86-3,75 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 1H), 3,33-2,96 (m, 11 H), 2,35-2,22 (m, 4 H), 2,00-1,84 (m, 4 H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,68-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 556,26 (M+H).

Se preparó a partir de **S10-3-3**,

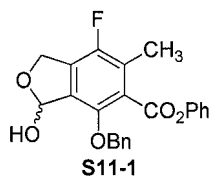


- 10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,45-7,30 (m, 7H), 7,29-7,22 (m, 1H), 7,12-7,08 (m, 2H), 4,96 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,4 Hz, 3 H), 1,96-1,86 (m, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,63-1,42 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 460,54 (M+H).

- 15 **Ejemplo 103. Preparación de 5-(benciloxi)-8-fluoro-7-metil-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxilato de fenilo (S11-4-1)**

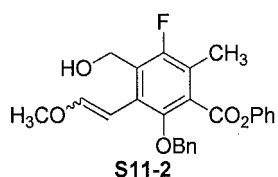
Síntesis de S11-1.

20



- A una suspensión agitada del compuesto **S1-7** (3,99 g, 8,99 mmol, 1 equiv.) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro sódico (420 mg, 11,1 mmol, 1,3 equiv.). El desprendimiento de gas fue evidente; la solución fue homogénea después de 5 min. Después de 40 min, la reacción estaba completa. La mezcla se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (40 ml), agua (10 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. El material en bruto (2,13 g, 4,30 mmol, 1 equiv.) se secó azeotrópicamente en tolueno tres veces y se secó al vacío durante 2 h. A una solución de este bromuro en THF (90 ml) en una atmósfera de N₂ a -50 °C se añadió gota a gota complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio (solución 1,2 M en THF, 37,4 ml, 44,9 mmol, 5 equiv.) durante 10 minutos. La solución de color amarillo resultante se dejó calentar a 0 °C durante 1 h. Se añadió gota a gota dimetilformamida (5,57 ml, 71,9 mmol, 8 equiv.), y la solución se calentó a 40 °C durante 1,5 h. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de NH₄Cl (45 ml), agua (20 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtró, y se concentró a presión reducida. EM (IEN) *m/z* 393,32 (M-H).

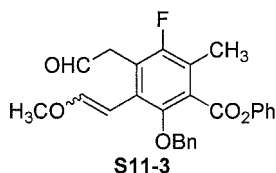
35

Síntesis de S-11-2.

- 40 Un matraz secado a la llama se enfrió en una atmósfera de nitrógeno y se cargó con *tert*-butóxido potásico (1,78 g, 15,8 mmol, 2 equiv.), se evacuó y se cargó de nuevo con N₂, se cargó con THF (80 ml), y se enfrió a 0 °C. A esta solución se añadió cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (5,43 g, 15,8 mmol, 2 equiv.). La solución resultante de color rojo se dejó calentar a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió lentamente una solución de **S11-1** (3,11 g, 7,88 mmol, 1 equiv.) en THF (15 ml). Después de 1,5 h, la reacción se diluyó con agua (45 ml) y se extrajo con EtOAc

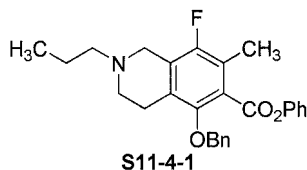
(2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secó (Na_2SO_4), se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Rediseq, 220 g, gradiente del 5 al 40 % de EtOAc en hexano) proporcionó 1,57 g y 949 mg de los isómeros E y Z de **S11-2**, respectivamente (total 75 %, 1,65:1 de E:Z) en forma de aceites de color amarillo: RMN ^1H (isómero E, 400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,14-7,03 (m, 3 H), 5,88 (d, $J = 13,4$ Hz, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 3,63 (s, 3 H), 2,35 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 421,37 (isómero E, M-H); RMN ^1H (isómero Z, 400 MHz, CDCl_3) δ 7,42-7,29 (m, 7 H), 7,04 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 6,31 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 5,48 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,70 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 421,34 (isómero Z, M-H).

10 **Síntesis de S-11-3.**



15 A una solución de **S11-2** (196 mg, 0,464 mmol, 1 equiv.) en diclorometano (4,6 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (239 mg, 0,563 mmol, 1,2 equiv.). Después de 1 h, la solución se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml), salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se usó inmediatamente en la siguiente reacción sin purificación o caracterización adicional.

20 **Síntesis de S11-4-1.**

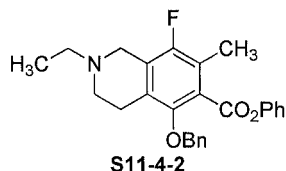


25 Al compuesto en bruto **S11-3** (0,116 mmol) en diclorometano (1,5 ml) se añadieron ácido acético (33 μl , 0,58 mmol, 5 equiv.) y propilamina (48 μl , 0,58 mmol, 5 equiv.). Después de 50 min, la solución era de color rojo intenso. Después de 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (123 mg, 0,58 mmol, 5 equiv.) a la mezcla de reacción. El color de la solución se degradó a amarillo. Después de 17,5 h más, la mezcla de reacción se diluyó con bicarbonato sódico acuoso saturado (4 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron (Na_2SO_4), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite en bruto resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 10 g, gradiente del 2 al 20 % de EtOAc en hexano) proporcionó 29 mg de **S11-4-1** (57 %) en forma de un aceite transparente: RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 5 H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,99-2,89 (m, 2H), 2,76-2,63 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 5 H), 2,38 (s, 3 H) 1,72-1,58 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 432,40 (M-H).

35

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con los métodos usados para sintetizar **S11-4-1**.

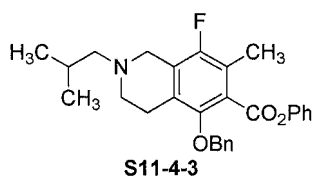
Ejemplo 104. S11-4-2.



40

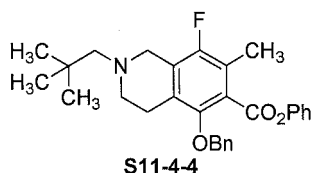
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,30 (m, 7 H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,98-2,92 (m, 2H), 2,73-2,60 (m, 4 H), 2,35 (s, 3 H) 1,21 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 418,41 (M-H).

45 **Ejemplo 105. S11-4-3.**



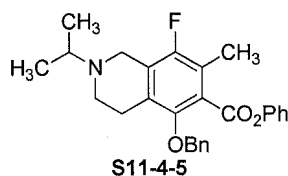
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 5 H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,98 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,38-2,25 (m, 5 H), 1,91-1,85 (m, 1H), 0,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 446,40 (M-H).

5 **Ejemplo 106. S11-4-4.**



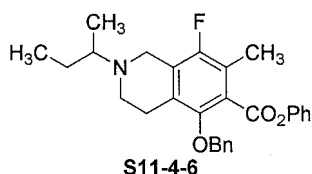
10 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 5 H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,00 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3 H), 2,28 (s, 2H), 0,92 (s, 9H); EM (IEN) m/z 460,41 (M-H).

Ejemplo 107. S11-4-5.



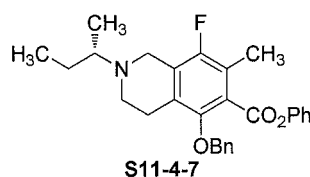
15 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,29 (m, 7 H), 7,28-7,20 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,04-2,87 (m, 3 H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,35 (s, 3 H), 1,16 (d, $J = 6,7$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 432,39 (M-H).

20 **Ejemplo 108. S11-4-6.**



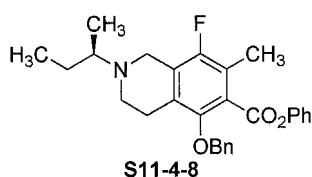
25 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 5 H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 446,43 (M-H).

Ejemplo 109. S11-4-7.



30 RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,48-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 5 H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,09 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,95 (d, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 446,46 (M-H).

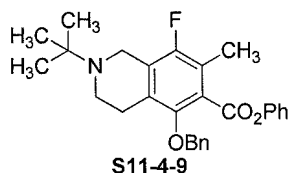
35 **Ejemplo 110. S11-4-8.**



40

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,48-7,40 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 5 H), 7,27-7,22 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,85-3,67 (m, 2H), 3,00-2,85 (m, 2H), 2,81-2,65 (m, 3 H), 2,34 (s, 3 H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,49-1,36 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 0,95 (d, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 446,46 (M-H).

5 Ejemplo 111. S11-4-9.

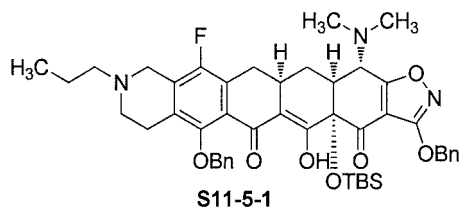


10 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47-7,40 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 5 H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,81-2,70 (m, 2H), 2,34 (s, 3 H), 1,20 (s, 9H); EM (IEN) *m/z* 446,47 (M-H).

Ejemplo 112. Compuesto 304.

Síntesis de S11-5-1.

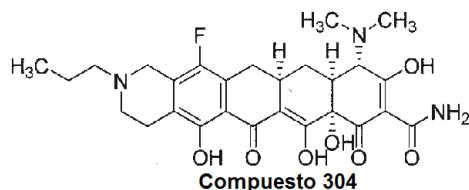
15



20 A una solución de diisopropilamida de litio (1,8 M en hexanos, 73 μl, 0,132 mmol, 2,4 equiv.) y TMEDA (41 μl, 0,275 mmol, 6 equiv.) en THF (2 ml) a -78 °C se añadió una solución del compuesto **S11-4-1** (29 mg, 0,065 mmol, 1,1 equiv.) en THF (400 μl) mediante adición gota a gota. Esto dio como resultado una solución de color rojo oscuro. Después de 10 min, se añadió una solución de enona **S7-1** (27 mg, 0,055 mmol, 1 equiv.) en THF (400 μl). Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió mediante la adición de cloruro de amonio (solución acuosa saturada, 800 μl) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del aceite resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (Biotage, 10 g, gradiente del 5 al 40 % de EtOAc en hexanos) proporcionó 25 mg de **S11-5-1** (55 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,46 (m, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 6 H), 5,35 (s, 2H), 4,90-4,75 (m, 2H), 3,96 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,80-3,42 (m, 2H), 3,26-3,16 (m, 1H), 3,02-2,64 (m, 3 H), 2,62-2,40 (m, 10 H), 2,14 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H), 0,97-0,92 (3H), 0,89-0,77 (m, 10 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 820,71 (M-H).

30

Síntesis del Compuesto 304.



35 A una solución de **S11-5-1** (25 mg, 0,030 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano (1 ml) se añadió una solución acosa de HF (50 %, 300 μl). Después de 15,5 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de K₂HPO₄ (3,6 g en 30ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 16 mg) a una solución este aceite en bruto en dioxano:MeOH (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces. La reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. La HPLC preparativa de fase inversa del aceite resultante se realizó en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx, 10 μ, RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N en agua, Disolvente B: Metanol; volumen de inyección: 1,5 ml (HCl 0,05 N en agua); gradiente: 30→70% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, que se eluyen a 6,0-8,3 min, se recogieron y de criodesecaron para proporcionar 8,4 mg del compuesto deseado, **Compuesto 304** (45%): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,73-4,62 (m, 1H), 4,41-4,27 (m, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,93-3,81 (m, 1H), 3,43-3,24 (m, 1H), 3,24-2,88 (m, 13 H), 2,36-2,18 (m, 2H),

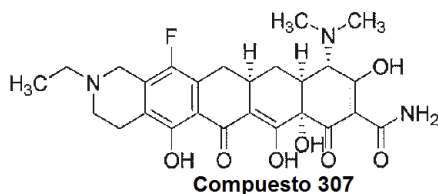
45

1,97-1,83 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 530,34 (M-H).

Los siguientes compuestos de Fórmula IV se prepararon de acuerdo con los métodos del Compuesto 304, usando el intermedio de 5-(benciloxi)-8-fluoro-7-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-carboxilato de fenilo N sustituido adecuado en lugar de **S11-4-1**

5

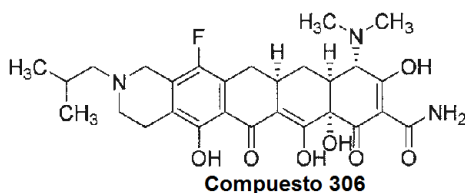
Ejemplo 113. Compuesto 307.



10

Se preparó a partir de **S11-4-2**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,74-4,62 (m, 1H), 4,37-4,26 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,92-3,83 (m, 1H), 3,49-3,34 (m, 4 H), 3,23-2,92 (m, 10 H), 2,38-2,27 (m, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 1,72-1,58 (m, 1H), 1,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 516,31 (M-H).

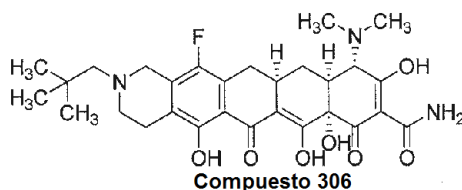
Ejemplo 114. Compuesto 306.



20

Se preparó a partir de **S11-4-3**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,72-4,61 (m, 1H), 4,40-4,29 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,42-3,30 (m, 1H), 3,24-2,92 (m, 13 H), 2,37-2,26 (m, 3 H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,10 (t, $J = 6,7$ Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 544,36 (M-H).

Ejemplo 115. Compuesto 306.

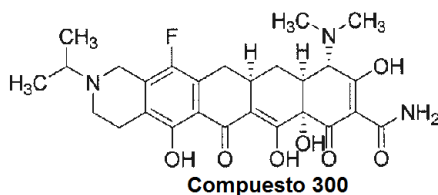


25

Se preparó a partir de **S11-4-4**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,71-4,61 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,59-3,49 (m, 1H), 3,27-2,92 (m, 12 H), 2,38-2,17 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 1H), 1,19 (s, 9H); EM (IEN) m/z 558,35 (M-H).

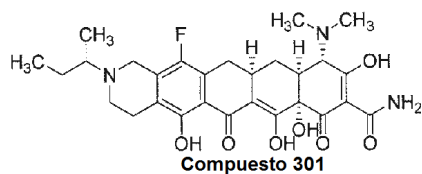
30

Ejemplo 116. Compuesto 300.



35

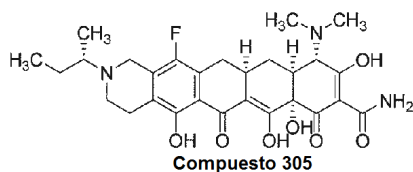
Se preparó a partir de **S11-4-5**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,57-4,39 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,88-3,75 (m, 2H), 3,39-3,26 (m, 1H), 3,24-2,92 (m, 11 H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 1H), 1,48 (d, 5,9 Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 530,32 (M-H).

Ejemplo 117. Compuesto 301.

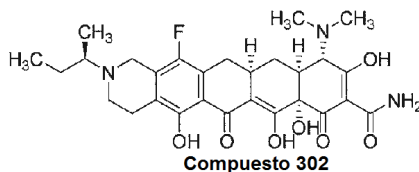
- 5 Se preparó a partir de **S11-4-6**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,51-4,41 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,24-2,89 (m, 11 H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,06-1,92 (m, 1H), 1,83-1,57 (m, 2H), 1,48-1,41 (m, 3 H), 1,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 544,36 (M-H).

Ejemplo 118. Compuesto 305.

10

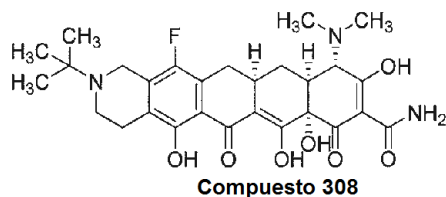


- 15 Se preparó a partir de **S11-4-7**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,56-4,41 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,84-3,74 (m, 1H), 3,61-3,50 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,24-2,89 (m, 11 H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,04-1,90 (m, 1H), 1,81-1,57 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 3 H), 1,09 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 544,36 (M-H).

Ejemplo 119. Compuesto 302.

20

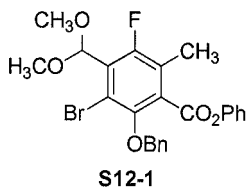
- Se preparó a partir de **S11-4-8**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,56-4,41 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,84-3,74 (m, 1 H) 3,61-3,52 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,24-2,92 (m, 11 H), 2,36-2,17 (m, 2H), 2,04-1,91 (m, 1H), 1,81-1,54 (m, 2 H) 1,48-1,40 (m, 3 H), 1,10 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 544,43 (M-H).

Ejemplo 120. Compuesto 308.

- 30 Se preparó a partir de **S11-4-9**: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,61-4,37 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,27-2,91 (m, 12 H), 2,37-2,18 (m, 2H), 1,72-1,49 (m, 10 H); EM (IEN) m/z 544,3 (M-H).

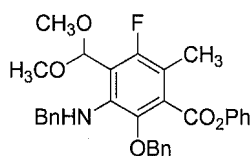
Ejemplo 121. Compuesto 400.**Síntesis de S12-1.**

35



A una solución del compuesto **S1-7** (10 g, 22,60 mmol, 1,0 equiv) en MeOH se añadió ortoformiato de trimetilo (4,8 g, 45,20 mmol, 2,0 equiv) y TsOHH₂O (0,13 g, 0,68 mmol, 0,03 equiv.) a t.a. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y se evaporó a sequedad. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc de 100:1 a 30:1) para proporcionar el compuesto **S12-1** en forma de un sólido de color amarillo claro (10 g, 91 %): RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,45 (m, 2H), 7,25-7,35 (m, 5 H), 7,16-7,21 (m, 1H), 6,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 3,46 (s, 6 H), 2,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H).

Síntesis de S12-2.

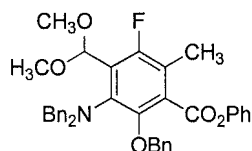


S12-2

Al bromuro **S12-1** (500 mg, 1,02 mmol, 1 equiv.) en 1,4-dioxano anhidro (5 ml) se añadió bencilamina (0,165 ml, 1,50 mmol, 1,5 equiv.), carbonato de cesio (0,585 g, 1,80 mmol, 1,8 equiv.), Xantphos (70 mg, 0,12 mmol, 0,12 equiv.), y Pd₂(dba)₃ (20 mg, 0,02 mmol, 0,02 equiv.). La mezcla cerró herméticamente, se desgasificó burbujeando nitrógeno seco a través durante 5 min con agitación cuidadosa, y se calentó a 160 °C en un reactor de microondas Biotage durante 25 min, y se enfrió a temperatura ambiente. El análisis de CL/EM indicó el consumo completo del material de partida y la aparición de la amina secundaria deseada **S12-2** como producto principal.

Un total de 2,45 g del bromuro **S12-1** se procesó en lotes de 500 mg por el procedimiento anterior. Las mezclas de reacción se combinaron, se diluyeron con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y se extrajeron con EtOAc (200 ml x 1, 50 ml x 2). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando del 0 % al 10 % de EtOAc/hexano produjo el producto deseado **S12-2** en forma de un aceite de color naranja (1,68 g, 65%): Fr 0,70 (EtOAc al 20 %/hexano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,45 (m, 13 H), 7,05 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,24 (t a, *J* = 6,1 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,43 (d, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (s, 6 H), 2,26 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 516,3 (M+H), calc. para C₃₁H₃₁FNO₅ 516,2.

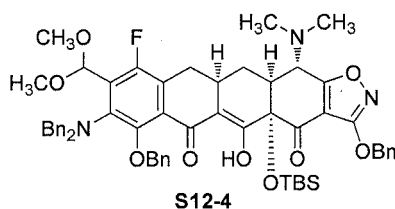
Síntesis de S12-3.



S12-3

A la amina secundaria **S12-1** (1,47 g, 2,85 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidra (6 ml) se añadió NaH (250 mg, 60 % en aceite mineral, 6,30 mmol, 2,2 equiv.). La suspensión de color amarillo se agitó a ta durante 30 min. Se añadieron NaI (43 mg, 0,28 mmol, 0,1 equiv.) y bromuro de bencilo (0,82 ml, 6,90 mmol, 2,4 equiv.). La reacción (color naranja intenso) se agitó a ta durante 24 h, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando del 0 % al 10 % de EtOAc/hexano produjo la amina terciaria deseada **S12-3** en forma de un aceite pálido (1,16 g, 67%): Fr 0,33 (EtOAc al 10%/hexano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20-7,40 (m, 18 H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 5,72 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,20-4,40 (m a, 4 H), 3,32 (s, 6 H), 2,34 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 606,3 (M+H), calc. para C₃₈H₃₇FNO₅ 606,3. El compuesto estaba contaminado con el éster bencilíco correspondiente (en lugar del éster de fenilo), que no se retiró antes de la siguiente etapa.

Síntesis de S12-4.

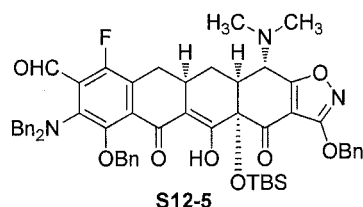


S12-4

La diisopropilamina (0,30 ml, 2,12 mmol, 1,1 equiv.) en THF anhidro (10 ml) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió gota a gota n-BuLi (1,33 ml, 1,6 M/hexano, 2,12 mmol, 1,1 equiv.). La solución pálida se agitó a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min y se enfrió a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se añadió TMEDA (0,35 ml, 2,33 mmol, 1,2 equiv.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S12-3** (1,16 g, 1,92 mmol, 1 equiv., en 30 ml THF) durante un periodo de 5 min. La solución de color rojo intenso se agitó a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Se añadió LHMDS (2,12 ml, 1,0 M/THF, 1,1 equiv.), seguido de la adición gota a gota de enona **S7-1** (0,96 g, 1,92 mmol, en 10 ml de THF) durante un periodo de 2 min. La solución de color amarillo resultante se calentó lentamente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante un periodo de 3 h, se diluyó con EtOAc (200 ml) y bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml). La capa de EtOAc se recogió. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (50 ml x 2). La solución de EtOAc combinada se secó sobre sulfato sódico y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice usando del 0 % al 15 % de EtOAc/hexano produjo el producto deseado en forma de un sólido de color amarillo (0,77 g, 40%): F, 0,50 (EtOAc al 20 %/hexano); RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 15,82 (s, 1H), 7,00-7,50 (m, 20 H), 5,79 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,04 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,50 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,00-4,40 (m, 4 H), 3,95 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3 H), 3,20-3,30 (m, 3 H), 3,13 (s, 3 H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,55-2,65 (m, 1H), 2,50 (s, 6 H), 2,15-2,20 (m, 1H), 0,85 (s, 9 H), 0,30 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 994,5 (M+H), calc. para $\text{C}_{53}\text{H}_{65}\text{FN}_3\text{O}_9\text{Si}$ 994,6.

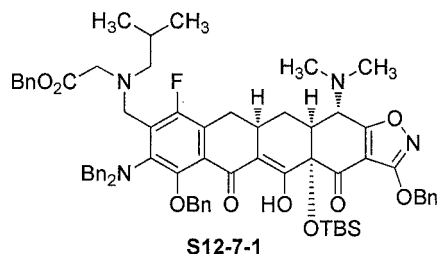
También se recuperaron 0,52 g del compuesto **S12-3**.

Síntesis de S12-5.



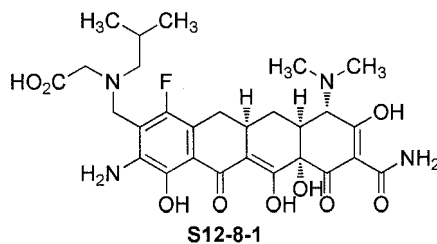
Al compuesto **S12-4** (0,77 g, 0,78 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se añadió HCl 3 N/agua (2 ml, final [HCl] = 0,5 M). La solución de color amarillo intenso se agitó a ta durante 2 h, se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color naranja intenso (0,72 g, 97%): EM (IEN) m/z 948,4 (M+H), calc. para $\text{C}_{56}\text{H}_{59}\text{FN}_3\text{O}_8\text{Si}$ 948,4.

Síntesis de S12-7-1.



Al aldehído **S12-5** (95 mg, 0,10 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (2 ml) se añadió bencil éster de glicina (50 mg, sal de TsOH, 0,15 mmol, 1,5 equiv.), trietilamina (0,022 ml, 0,16 mmol, 1,6 equiv.), HOAc (0,024 ml, 0,42 mmol, 4 equiv.), y $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (32 mg, 0,15 mmol, 1,5 equiv.). La solución de color rojo intenso se volvió de color amarillo y se agitó a ta durante 1 h. Se añadieron isobutiraldehído (0,032 ml, 0,35 mmol, 3,5 equiv.) y $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ (82 mg, 0,40 mmol, 4 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml x 1) y salmuera (10 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto (**S12-7-1**) en forma de un residuo de color amarillo: EM (IEN) m/z 1153,5 (M+H), calc. para $\text{C}_{69}\text{H}_{78}\text{FN}_4\text{O}_9\text{Si}$ 1153,6.

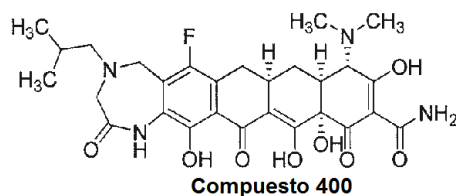
Síntesis de S12-8-1.



El compuesto en bruto **S12-7-1** se disolvió en THF (1,5 ml) y se añadió con HF al 50 %/agua (0,5 ml). La solución de color amarillo se agitó a ta durante 2 h y se añadió en K₂HPO₄/agua (5 g en 20 ml de agua) con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un residuo de color amarillo: EM (IEN) *m/z* 1039,5 (M+H), calc. para C₆₃H₆₃FN₄O₉ 1038,5.

El producto en bruto anterior (0,10 mmol, 1 equiv.) se disolvió en metanol (3 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Se añadieron Pd al 10 %-C (21 mg, 0,01 mmol, 0,1 equiv.) y HCl 0,5 N/metanol (1 ml). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó en 1 atm de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite y se lavó con metanol (2 ml x 3). La solución de metanol de color amarillo se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó con HPLC para producir el producto deseado **S12-8-1** en forma de un sólido de color amarillo (26 mg, sal de HCl, total 37 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,52 (s, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,90-3,50 (m, 8 H), 2,10-2,30 (m, 3 H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,00 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H): EM (IEN) *m/z* 591,4 (M+H), calc. para C₂₈H₃₆FN₄O₉ 591,3.

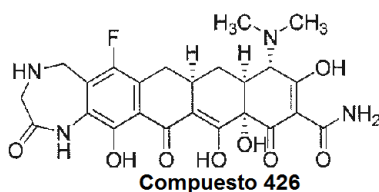
Síntesis del Compuesto 400.



El aminoácido anterior **S12-8-1** (20 mg, sal de HCl, 0,029 mmol, 1 equiv.) se disolvió en DMF anhidra (5 ml). Se añadieron DIEA (0,0067 ml, 0,039 mmol, 1,3 equiv.) y DCC (12 mg, 0,058 mmol, 2 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 24 h. Se añadió HCl 0,5 N/metanol (0,5 ml). La mezcla de reacción se añadió gota a gota en éter (500 ml) con agitación vigorosa. Los precipitados de color amarillo se recogieron en un lecho corto de Celite, se lavaron con más éter (10 ml x 3), y se eluyeron con metanol (10 ml x 3). La solución de metanol de color amarillo se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por HPLC para producir el producto deseado, **Compuesto 400**, en forma de un sólido de color naranja (8 mg, 43%): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,52 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,86 (s a, 2H), 2,90-3,50 (m, 8 H), 2,37 (t, *J* = 14,6 Hz, 1H), 2,15-2,30 (m, 2H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,08 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 573,5 (M+H), calc. para C₂₈H₃₄FN₄O₈ 573,2.

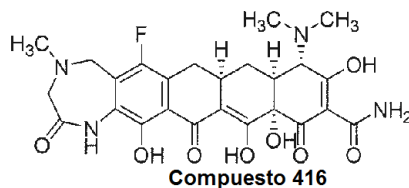
Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al **Compuesto 400** usando el intermedio adecuado **S12-6** o **S12-7**.

Ejemplo 122. Compuesto 426:



RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,43 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,80 (s, 2H), 2,90-3,40 (m, 9 H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 517,4 (M+H), calc. para C₂₄H₂₆FN₄O₈ 517,2.

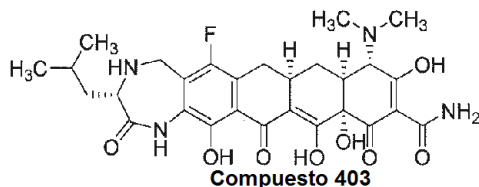
Ejemplo 123. Compuesto 416:



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,53 (s a, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,87 (a, s, 2H), 2,90-3,30 (m, 12 H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 531,3 (M+H), calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FN}_4\text{O}_8$ 531,2.

Ejemplo 124. Compuesto 403:

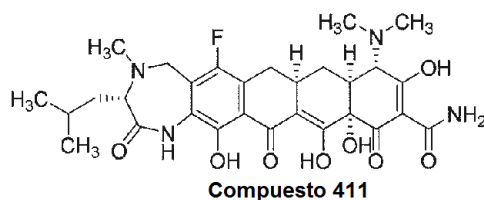
5



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,65 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 4,05-4,15 (m, 2H), 3,80 (dd, $J = 4,3, 9,8$ Hz, 1H), 2,90-3,30 (m, 9 H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,23-2,30 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,60-1,73 (m, 2H), 1,38-1,45 (m, 1H), 0,92 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 573,4 (M+H), calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_8$ 573,2.

10

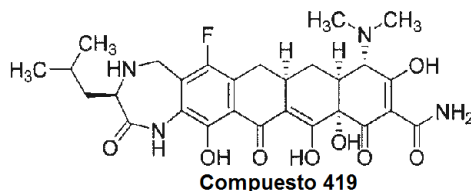
Ejemplo 125. Compuesto 411:



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,22 (s a, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,96 (s a, 1H), 2,95-3,45 (m, 12 H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,42-1,50 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 587,5 (M+H), calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_8$ 587,2.

15

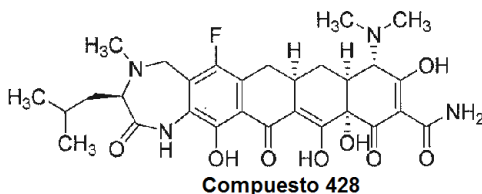
Ejemplo 126. Compuesto 419:



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,66 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 4,09 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 3,78 (dd, $J = 4,3, 9,2$ Hz, 1H), 2,85-3,30 (m, 9 H), 2,30-2,42 (m, 1H), 2,21-2,30 (m, 1H), 2,10-2,20 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,37-1,46 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 573,3 (M+H), calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_8$ 573,2.

25

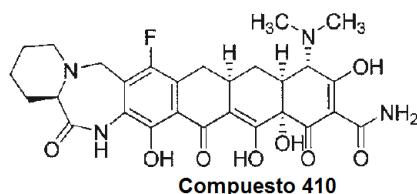
Ejemplo 127. Compuesto 428:



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,20 (s a, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,85 (s a, 1H), 2,95-3,30 (m, 12 H), 2,35-2,45 (m, 1H), 2,20-2,30 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 0,93 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 587,3 (M+H), calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{FN}_4\text{O}_8$ 587,2.

30

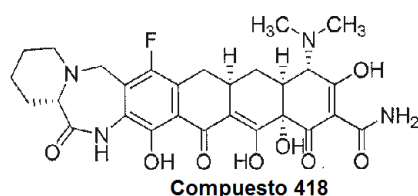
35

Ejemplo 128. Compuesto 410:

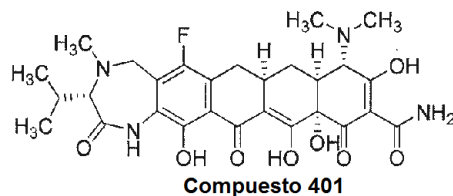
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,58 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,40 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,17-2,99 (m, 10 H), 2,43-2,35 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,05-1,89 (m, 6H), 1,69-1,65 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 571,1 (M+H), calc. para C₂₈H₃₂FN₄O₈ 571,2.

Ejemplo 129. Compuesto 418:

10



- 15 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,55 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,83 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,41 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 3,13-2,98 (m, 10 H), 2,43-2,36 (m, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 6 H), 1,72-1,61 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 571,1 (M+H), calc. para C₂₈H₃₂FN₄O₈ 571,2.

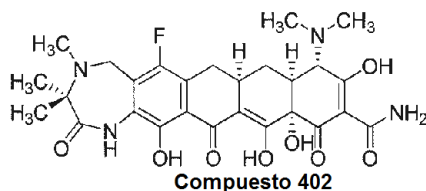
Ejemplo 130. Compuesto 401:

20

- RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,13 (s, 1H), 3,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,22-2,99 (m, 13 H), 2,41-2,15 (m, 3 H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,99 (d, *J* = 4,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 573,0 (M+H), calc. para C₂₈H₃₄FN₄O₈ 573,2.

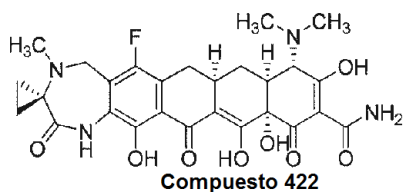
Ejemplo 131. Compuesto 402:

25



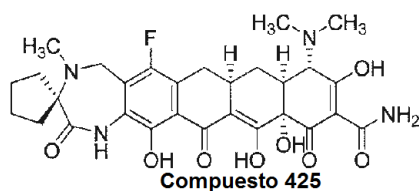
- 30 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,58 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,21-2,86 (m, 13 H), 2,42-2,34 (m, 1H), 2,27-2,18 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,30 (s, 6 H); EM (IEN) *m/z* 559,1 (M+H), calc. para C₂₇H₃₂FN₄O₈ 559,2.

Ejemplo 132. Compuesto 422:



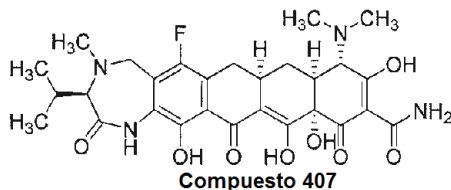
- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,64-4,63 (m, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,21-2,98 (m, 12 H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,32-1,29 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 557,0 (M+H), calc. para C₂₇H₃₀FN₄O₈ 557,2.

Ejemplo 133. Compuesto 425:



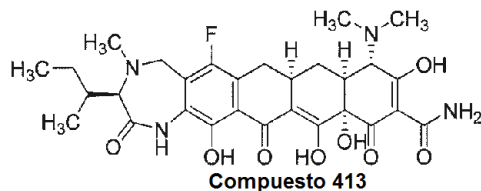
- 10 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,57 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,06-2,98 (m, 12 H), 2,43-2,25 (m, 3 H), 1,84-1,55 (m, 6 H), 1,32-1,29 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 585,1 (M+H), calc. para C₂₉H₃₄FN₄O₈ 585,2.

Ejemplo 134. Compuesto 407:



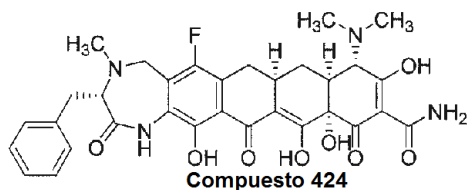
- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,12 (s, 1H), 3,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,35-2,84 (m, 14 H), 2,40-2,33 (m, 3 H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,07-1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,99 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 573,0 (M+H), calc. para C₂₈H₃₄FN₄O₈ 573,2.

Ejemplo 135. Compuesto 413:



- 25 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,11 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,24-2,91 (m, 14 H), 2,40-2,16 (m, 3 H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,07-1,06 (m, 1H), 0,98-0,83 (m, 6 H); EM (IEN) *m/z* 587,1 (M+H), calc. para C₂₉H₃₆FN₄O₈ 587,2.

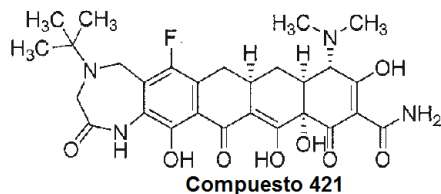
Ejemplo 136. Compuesto 424:



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26-7,25 (m, 5 H), 4,23-4,14 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,53 (t, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,14-2,97 (m, 14 H), 2,39-2,23 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 1H); EM (IEN) m/z 621,0 (M+H), calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_8$ 621,2.

Ejemplo 137. Compuesto 421:

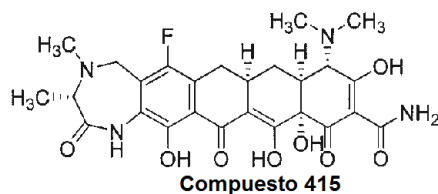
5



RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,45 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,04-2,87 (m, 9 H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,31-2,14 (m, 2H), 1,49 (s, 9H); EM (IEN) m/z 573,2 (M+H), calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_8$ 573,2.

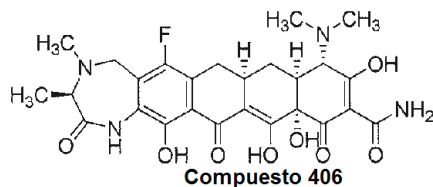
10

Ejemplo 138. Compuesto 415:



15 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,11 (s, 1H), 3,36-3,25 (m, 5 H), 3,05-2,97 (m, 9 H), 2,48-2,36 (m, 1H), 2,27-2,24 (m, 1H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 545,0 (M+H), calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_8$ 545,2.

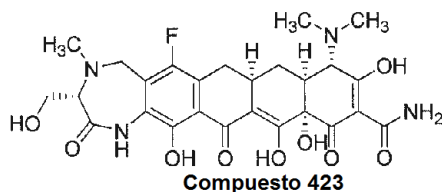
Ejemplo 139. Compuesto 406:



20

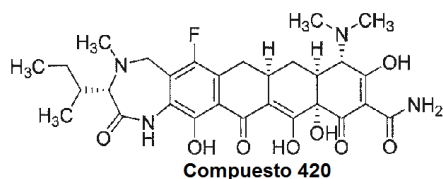
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,12 (s, 1H), 3,25-2,86 (m, 14 H), 2,43-2,25 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 545,0 (M+H), calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_8$ 545,2.

Ejemplo 140. Compuesto 423:



25 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,11 (s, 3 H), 3,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,25-2,97 (m, 14 H), 2,41-2,25 (m, 2H), 1,71-1,61 (m, 1H); EM (IEN) m/z 561,4 (M+H), calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{FN}_4\text{O}_9$ 561,2.

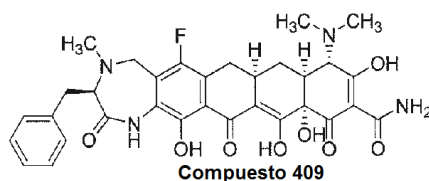
30

Ejemplo 141. Compuesto 420:

- 5 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,09 (s, 1H), 3,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,19-2,95 (m, 12 H), 2,39-2,32 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,69-1,52 (m, 4 H), 1,51-1,28 (m, 1H), 1,16-1,14 (m, 2H), 0,97-0,95 (m, 6 H); EM (IEN) *m/z* 587,3 (M+H), calc. para C₂₉H₃₆FN₄O₈ 587,2.

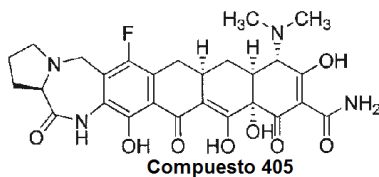
Ejemplo 142. Compuesto 409:

10



RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26-7,25 (m, 5 H), 4,17-4,11 (m, 3 H), 3,53 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,15-2,97 (m, 14 H), 2,38-2,24 (m, 2H), 1,66-1,63 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 621,0 (M+H), calc. para C₃₂H₃₄FN₄O₈ 621,2.

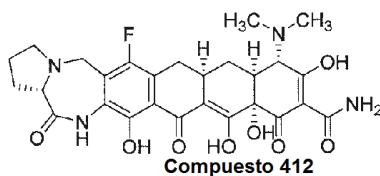
15

Ejemplo 143. Compuesto 405:

- 20 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,51 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,20 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,84 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,21-2,81 (m, 11 H), 2,37-2,33 (m, 4 H), 2,06-2,04 (m, 2H), 1,71-1,64 (m, 1H); EM (IEN) *m/z* 557,3 (M+H), calc. para C₂₇H₃₀FN₄O₈ 557,2.

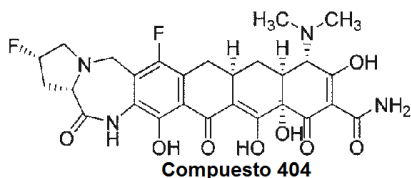
Ejemplo 144. Compuesto 412:

25



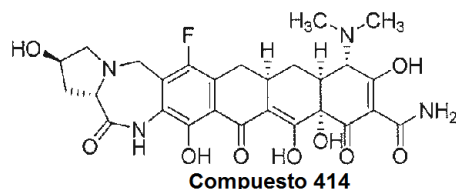
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,48-4,46 (m, 1H), 4,18 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,35-3,29 (m, 2H), 3,24-2,97 (m, 9 H), 2,81-2,77 (m, 2H), 2,38-2,24 (m, 3 H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,66 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 557,0 (M+H), calc. para C₂₇H₃₀FN₄O₈ 557,2.

30

Ejemplo 145. Compuesto 404:

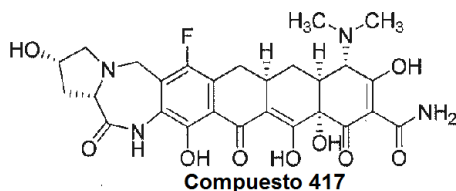
RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 5,52, 5,40 (m, 1H Total), 4,63 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,52 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 10 H), 2,60-2,48 (m, 1H), 2,49-2,26 (m, 3 H), 1,69-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 575,1 (M+H), calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_8$ 575,2.

5 **Ejemplo 146. Compuesto 414:**



10 RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4,72-4,62 (m, 2H), 4,28-4,17 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 3,75-3,67 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,28-2,94 (m, 10 H), 2,42-2,33 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,39-1,34 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 573,1 (M+H), calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_9$ 573,2.

Ejemplo 147. Compuesto 417: RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 4.

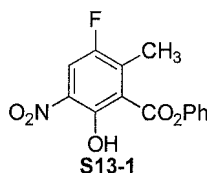


15 72-4,62 (m, 2H), 4,21 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,72 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,27-2,94 (m, 10 H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 573,0 (M+H), calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_9$ 573,2.

20

Ejemplo 148. Compuesto 427

Síntesis de S13-1.

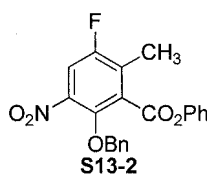


25

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el compuesto **S1-4** (14,47 g, 56,30 mmol, 1,0 equiv, en bruto), bromuro de tetrabutilamonio (0,90 g, 2,80 mmol, 0,05 equiv), 1,2-dicloroetano (60 ml), y agua (60 ml). La bi-capa transparente se enfrió en un baño de agua a 20 °C. Se añadió ácido nítrico (7,2 ml, 70 % en peso, 112,60 mmol, 2,0 equiv.). Después de la adición, la temperatura se elevó lentamente a 26 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche (19 h). La TLC (heptano/EtOAc = 9,5/0,5) mostró que la reacción estaba completa. La capa orgánica se separó, se lavó con agua (60 ml x 2) y salmuera, y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se retiró para dar el compuesto **S13-1** en forma de un aceite de color pardo, que se solidificó al reposar (17,71 g, cuantitativo). El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

35

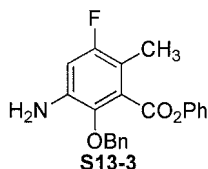
Síntesis de S13-2.



40 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el compuesto **S13-1** (17,7 g, 56,30 mmol, 1,0 equiv), acetona (177 ml), carbonato potásico anhidro (15,6 g, 113,00 mmol, 2,0 equiv), y yoduro potásico (0,47 g, 2,80 mmol, 0,05 equiv.). A la suspensión agitada a temperatura ambiente se añadió bromuro de bencilo (7,03 ml, 59,10 mmol,

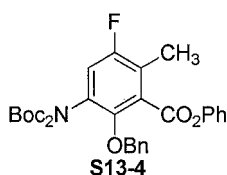
1,05 equiv.). Después, la suspensión se calentó a 56 °C durante 4 h. La TLC (heptano/EtOAc = 9/1) mostró que la reacción estaba completa. El sólido se retiró por filtración y se lavó con acetona (30 ml). El filtrado se concentró para dar una pasta. La pasta se repartió entre metil t-butil éter (MTBE, 120 ml) y agua (80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (80 ml) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró para dar el compuesto **S13-2** en forma de un aceite de color pardo (21,09 g, 98 %). El producto en bruto se usó directamente para la siguiente etapa.

Síntesis de S13-3



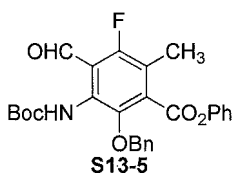
10 En un matraz de fondo redondo de 1 l se añadió el compuesto **S13-2** (21,08 g, 55,40 mmol, 1,0 equiv) y THF (230 ml). La solución se enfrió en un baño de agua a 10 °C. En otro matraz de fondo redondo de 500 ml que contenía agua (230 ml), se añadió lentamente con agitación hidrosulfito sódico (Na₂S₂O₄, 56,7 g, 276,80 mmol, 5,0 equiv). La solución acuosa de hidrosulfito sódico se añadió a la solución en THF del compuesto **S13-2**. La temperatura se elevó rápidamente de 10 °C a 20,4 °C después de la adición. La suspensión de color amarillo se agitó mientras el baño de agua fría se calentaba lentamente a temperatura ambiente durante una noche para dar una solución turbia de color naranja. La temperatura de reacción durante este periodo estuvo entre 15 °C y 19 °C. La TLC (heptano/EtOAc = 9/1) mostró que la reacción estaba completa. La solución turbia de color naranja se diluyó con EtOAc (460 ml). La capa orgánica se lavó con agua (150 ml x 2) y salmuera, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un aceite de color pardo. El producto en bruto se purificó mediante una columna ultrarrápida de gel de sílice eluida con 9/1 de heptano/EtOAc para producir el producto deseado **S13-3** (15,83 g, 80%, 3 etapas).

Síntesis de S13-4.

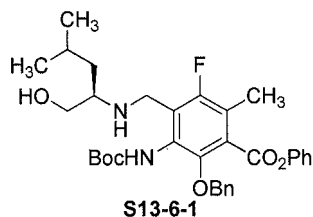


30 A 5,50 g del compuesto **S13-3**, 16,65 mmol, 1 equiv. en DMF (30 ml) se añadió Boc₂O (8,54 g, 39,13 mmol, 2,5 equiv.), DIEA (8,18 ml, 46,96 mmol, 3 equiv.), y DMAP (102 mg, 0,84 mmol, 0,05 equiv.). La solución de reacción se agitó a ta durante una noche, se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua (500 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 % → 5 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el producto deseado **S13-4** en forma de un sólido de color blanco (6,12 g, 71%): F_r 0,80 (acetato de etilo al 20 %/hexanos); EM (electronebulización) *m/z* 574,3 (M+Na), calc. para C₃₁H₃₄FNNaO₇ 574,2.

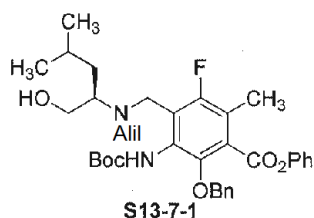
Síntesis de S13-5.



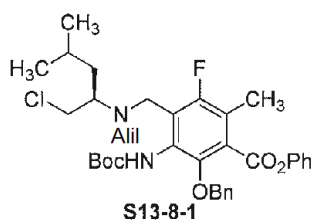
40 A diisopropilamina (1,70 ml, 12,00 mmol, 1,2 equiv.) en THF (10 ml) a -78 °C se añadió gota a gota nBuLi (4,80 ml, 2,5 M/hexano, 12,00 mmol, 1,2 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se enfrió de nuevo a -78 °C. El Compuesto **S13-4** (5,52 g, 10,00 mmol, 1 equiv.) en THF (10 ml) se añadió gota a gota durante un periodo de 5 min. La solución de color naranja resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota DMF anhidra (0,98 ml, 12,50 mmol, 1,25 equiv.). La solución de color amarillo resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió ácido acético (0,90 ml) a -78 °C. La reacción se calentó a ta, se diluyeron con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida con acetato de etilo/hexanos (0 % → 10 %) produjo el producto deseado **S13-5** en forma de una espuma de color naranja (2,04 g, 43%): F_r 0,45 (acetato de etilo al 20 %/hexano); EM (electronebulización) *m/z* 534,3 (M+CH₃OH+Na), calc. para C₂₈H₃₀FNNaO₇ 534,2.

Síntesis de S13-6-1.

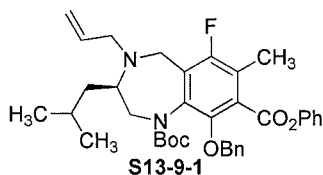
- 5 Al compuesto **S13-5** (1,00 g, 2,08 mmol, 1 equiv.) en 1,2-dicloroetano (10 ml) se añadió (R)-(-)-leucinol (0,27 g, 2,30 mmol, 1,1 equiv.), ácido acético (0,30 ml, 5,24 mmol, 2,5 equiv.), y triacetoxiborohidruro sódico (0,66 g, 3,11 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo (50 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo (cuantitativo): Fr 0,55 (acetato de etilo); EM (electronebulización) m/z 581,1 (M+H), calc. para $C_{33}H_{42}FN_2O_6$ 581,3.

Síntesis de S13-7-1.

- 15 Al compuesto **S13-6-1** (0,52 g, 0,90 mmol) en acetonitrilo (20 ml) se añadió bicarbonato sódico (0,16 g, 1,95 mmol, 2,2 equiv.), bromuro de alilo (0,15 ml, 1,80 mmol, 2,0 equiv.), y yoduro de tetrabutilamonio (33 mg, 0,09 mmol, 0,1 equiv.). La mezcla de reacción calentó a 70 °C durante 24 h, se enfrió a ta, se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 1,50 ml x 2). Los extractos de acetato de etilo se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 % → 60 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el producto deseado **S13-7-1** en forma de un sólido de color blanco (0,37 g, 66%): Fr 0,60 (acetato de etilo al 30 %/hexano); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,35 (m, 8 H), 7,06 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,70-5,81 (m, 1H), 5,18 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 5,10 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 3,45-3,80 (m, 4 H), 3,10-3,28 (m, 1H), 2,99 (dd, $J = 8,0, 14,0$ Hz, 1H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,33 (d, $J = 2,4$ Hz, 3 H), 1,43 (s, 9 H), 1,35-1,60 (m, 2H), 1,05-1,15 (m, 1H), 0,90 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H), 0,87 (d, $J = 6,7$ Hz, 3 H); EM (electronebulización) m/z 621,5 (M+H), calc. para $C_{36}H_{46}FN_2O_6$ 621,3.

Síntesis de S13-8-1.

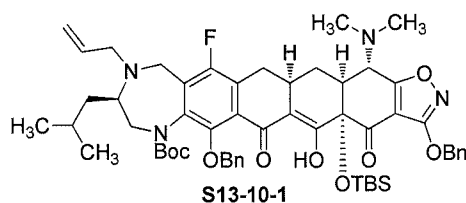
- 30 Al compuesto **S13-7-1** (0,35 g, 0,56 mmol, 1 equiv.) en cloruro de metileno (10 ml) se añadió trietilamina (0,16 ml, 1,15 mmol, 2 equiv.), DMAP (14 mg, 0,11 mmol, 0,2 equiv.), y cloruro de metanosulfonilo (65 μ l, 0,84 mmol, 1,5 equiv.). La solución de reacción se agitó a ta durante 1 h, se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml x 2) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 % → 10 % de acetato de etilo/hexanos) dio el producto deseado en forma de un aceite de color amarillo (0,36 g, 80%): Fr 0,60 (acetato de etilo al 20 %/hexano); RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97, 7,83 (s a, 1H, combinado), 7,20-7,50 (m, 8 H), 7,05 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,90-6,08 (m, 1H), 5,19-5,20 (m, 2H), 4,92-5,03 (m, 2H), 3,94-4,02, 3,45-3,75, 3,15-3,30, 3,00-3,10, 2,55-2,80 (m, 7H combinado), 2,33 (d, $J = 1,8$ Hz, 3 H), 1,30-1,90 (m, 3 H), 1,46 (s, 9 H), 0,80-0,92 (m, 6 H); EM (electronebulización) m/z 639,2 (M+H), calc. para $C_{36}H_{45}ClFN_2O_5$ 639,3.

Síntesis de S13-9-1.

- 5 Al compuesto **S13-8-1** (0,22 g, 0,34 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidra (15 ml) se añadió yoduro de tetrabutilamonio (25 mg, 0,068 mmol, 0,2 equiv.) e hidruro sódico (27 mg, 60 % en aceite mineral, 0,68 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 5 h, se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml), agua (200 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 % → 8 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el
- 10 producto deseado **S13-9-1** en forma de un sólido incoloro (85 mg, 42%): Fr 0,75 (acetato de etilo al 15 %/hexano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de tautómeros, complejo; EM (electronebulización) *m/z* 603,5 (M+H), calc. para C₃₆H₄₄FN₂O₅ 603,3.

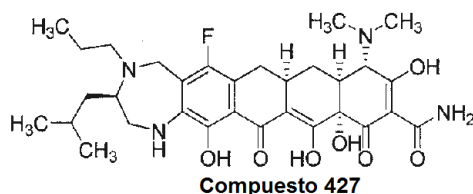
Síntesis de S13-10-1.

15



- A diisopropilamina (44 µl, 0,31 mmol, 2,2 equiv.) en THF anhidro (1 ml) a -78 °C se añadió gota a gota nBuLi (0,20 ml, 1,6 M/hexanos, 0,32 mmol, 2,2 equiv.). La solución de reacción se agitó a 0 °C durante 10 min y se enfrió de nuevo a -78 °C. Se añadió TMEDA (53 µl, 0,35 mmol, 2,5 equiv.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S13-9-1** (85 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) en THF anhidro (2 ml) durante un periodo de 3 min. La solución de color rojo intenso resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió gota a gota la enona **S7-1** (68 mg, 0,14 mmol) en THF anhidro (2 ml). La solución de color pardo claro resultante se calentó gradualmente con agitación de -78 °C a -20 °C durante un periodo de 1 h. Se añadió ácido acético (0,1 ml). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (0 % → 20 % de acetato de etilo/hexanos) produjo el producto deseado **S13-10-1** en forma de un aceite de color amarillo (103 mg, 74%): Fr 0,20 (acetato de etilo al 10 %/hexano); RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) mezcla de tautómeros, complejo; EM (electronebulización) *m/z* 991,8 (M+H), calc. para C₅₆H₇₂FN₄O₉Si 991,5.

30

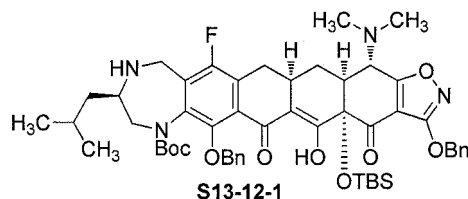
Síntesis del Compuesto 427.

- 35 Al compuesto **S13-10-1** (21 mg, 0,021 mmol) en THF (1 ml) se añadió HF acuoso al 48 % (1 ml). Después de agitar a ta durante una noche, la solución de reacción de color amarillo se añadió a K₂HPO₄ acuoso al 25 % (40 ml) con agitación rápida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentró a presión reducida para dar el producto en bruto en forma de un residuo de color amarillo: EM (electronebulización) *m/z* 777,6 (M+H), calc. para C₅₆H₇₂FN₄O₉Si 777,4.

40

- Al intermedio anterior en metanol (3 ml) y 1,4-dioxano (1 ml) se añadió HCl 0,5 M/metanol (1 ml) y Pd al 10 %-C (9 mg, 0,004 mmol, 0,2 equiv.). La mezcla se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de hidrógeno de 1 a ta durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite y se lavó con metanol (1 ml x 3). El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación por HPLC preparativa produjo el producto deseado, **Compuesto 427**, en forma de un sólido de color amarillo claro (4,1 mg, total 33 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,83 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,08 (s, 1H), 2,80-3,70 (m, 15 H), 2,05-2,30 (m, 1H), 1,70-1,90 (m, 3 H), 1,45-1,75 (m, 1H), 0,97-1,10 (m, 9H); EM (electronebulización) *m/z* 601,5 (M+H), calc. para C₃₁H₄₂FN₄O₇ 601,3.

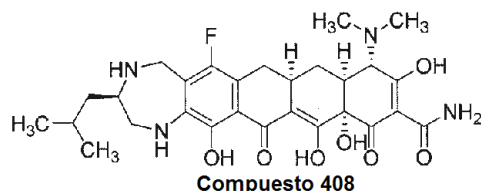
45

Ejemplo 149. Compuesto 408.**Síntesis de S13-12-1.**

5

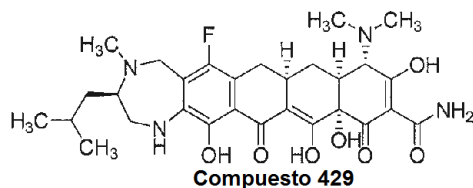
Al compuesto **S13-10-1** (80 mg, 0,081 mmol, 1 equiv.) en cloruro de metileno (2 ml) se añadió ácido N,N-dimetilbarbitúrico (31 mg, 0,25 mmol, 3 equiv.) y Pd(PPh₃)₄ (4,7 mg, 0,004 mmol, 0,05 equiv.). La mezcla de reacción se desgasificó burbujeando nitrógeno a través durante 2 min y se calentó a 40 °C con agitación durante 24 h. Se continuó agitando a ta durante 24 h más. se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (10 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo: EM (electronebulización) *m/z* 951,8 (M+H), calc. para C₅₃H₆₈FN₄O₉Si 951,5.

10

15 **Síntesis del Compuesto 408.**

Se preparó a partir del compuesto **S13-12-1** (0,027 mmol) usando procedimientos similares al del **Compuesto 427** (sólido de color naranja, 4,6 mg, total 30 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,56 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,36 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,75 (dd, *J* = 3,6, 15,3 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 2,85-3,15 (m, 11 H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,50-1,85 (m, 4 H), 1,03 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H), 1,00 (d, *J* = 6,7 Hz, 3 H); EM (electronebulización) *m/z* 559,5 (M+H), calc. para C₂₈H₃₆FN₄O₇ 559,3.

20

25 **Ejemplo 150. Compuesto 429.**

Al compuesto **S13-12-1** (0,054 mmol) en 1,2-dicloroetano (5 ml) se añadió ácido acético (10 µl, 0,17 mmol, 3 equiv.), formaldehído (8 µl, solución acuosa al 36,5 %, 0,11 mmol, 2 equiv.), y se añadió triacetoxiborohidruro sódico (27 mg, 0,13 mmol, 2,5 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 4 h. Se añadieron formaldehído adicional (8 µl, solución acuosa al 36,5 %, 0,11 mmol, 2 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (10 mg, 0,048 mmol, 0,9 equiv.). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 20 min más. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico, y se concentraron a presión reducida para producir el producto en bruto en forma de un sólido de color amarillo: EM (electronebulización) *m/z* 965,4 (M+H), calc. para C₅₄H₇₀FN₄O₉Si 965,5.

30

35

Después, el intermedio anterior se desprotegió usando procedimientos similares al del **Compuesto 427** para dar el producto deseado, **Compuesto 429**, en forma de un sólido de color naranja (5,6 mg, total 15 %): RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4,55-5,00 (m, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,45-3,85 (m, 4 H), 2,85-3,20 (m, 12 H), 2,05-2,30 (m, 2H), 1,50-1,85 (m, 3 H), 1,00-1,10 (m, 6 H); EM (electronebulización) *m/z* 573,5 (M+H), calc. para C₂₉H₃₈FN₄O₇ 573,3.

40

Ejemplo 151. Actividad antibacteriana.

Las actividades antibacterianas para los compuestos de la invención se estudiaron de acuerdo con los siguientes protocolos.

45

Ensayo de Concentración Inhibitoria Mínima (MIC)

Se determinaron las MIC de acuerdo con las directrices del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) (por ejemplo, CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 19° suplemento de información. Documento de CLSI M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, Estados Unidos, 2009). En resumen se descongelaron cepas bacterianas congeladas y se subcultivaron en caldo de Mueller Hinton (MHB) u otro medio apropiado (*Streptococcus* requiere sangre y *Haemophilus* requiere hemina y NAD). Después de la incubación durante una noche, las cepas se subcultivaron en Agar de Mueller Hinton y se incubaron de nuevo durante una noche. Se observaron las colonias con respecto a la morfología de colonia apropiada y ausencia de contaminación. Se seleccionaron colonias aisladas para preparar un inóculo de partida equivalente a un patrón de 0,5 McFarland. El inóculo de partida se diluyó 1:125 (este es el inóculo de trabajo) usando MHB para su uso posterior. Los compuestos de ensayo se prepararon mediante dilución en agua estéril hasta una concentración final de 5,128 mg/ml. Los antibióticos (almacenados congelados, descongelados y usados en el intervalo de 3 horas desde la descongelación) y los compuestos se diluyeron adicionalmente hasta las concentraciones de trabajo deseadas.

Los ensayos se realizaron del siguiente modo. Se añadieron cincuenta µl de MHB a los pocillos 2-12 en una placa de 96 pocillos. Se añadieron 100 µl de antibióticos diluidos apropiadamente al pocillo 1. Se extrajeron 50 µl de antibióticos del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 y los contenidos del pocillo 2 se mezclaron pipeteando hacia arriba y abajo cinco veces. Se extrajeron 50 µl de la mezcla en el pocillo 2 y se añadieron al pocillo 3 y se mezclaron como anteriormente. Se continuaron diluciones seriadas del mismo modo hasta el pocillo 12. Se extrajeron 50 µl del pocillo 12 de tal forma que todos contenían 50 µl. Después se añadieron 50 µl del inóculo de trabajo a todos los pocillos de ensayo. Se preparó un pocillo de control de crecimiento añadiendo 50 µl del inóculo de trabajo y 50 µl de MHB a un pocillo vacío. Después, las placas se incubaron a 37 °C durante una noche, se extrajeron del incubador y cada pocillo se leyó en un espejo de lectura de placa. Se registró la concentración mínima (MIC) de compuesto de ensayo que inhibía el desarrollo de las bacterias.

Ejemplo:

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
[Abt]	32	16	8	4	2	1	0,5	0,25	0,125	0,06	0,03	0,015
Crecimiento	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+

[abt] = concentración de antibiótico en el pocillo en µg/ml Crecimiento = crecimiento bacteriano (turbidez)

Interpretación: MIC = 2 µg/ml

Protocolo para determinar la concentración de inóculo (recuento de viables)

Se pipetearon 50 µl del inóculo en el pocillo 1. Se pipetearon 90 µl de NaCl al 0,9 % estéril en los pocillos 2-6 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se extrajeron 10 µl del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 seguido de mezcla. Se extrajeron 10 µl del pocillo dos y se mezclaron con los contenidos del pocillo 3, etcétera, creando diluciones seriadas hasta el pocillo 6. Se extrajeron 10 µl de cada pocillo y se aplicaron por puntos sobre una placa de agar apropiada. La placa se puso en un incubador durante una noche. Las colonias en los puntos que contenían colonias distintas se contaron. Se calculó el recuento de viables multiplicando el número de colonias por el factor de dilución.

Punto del pocillo	1	2	3	4	5	6
Factor de dilución	10 ²	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷

Cepas bacterianas

Se examinaron las siguientes cepas bacterianas, enumeradas a continuación, en ensayos de concentración inhibitoria mínima.

ORGANISMO	DENOMINACIÓN DE LA CEPA	PROPIEDADES CLAVE
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA100	ATCC 13709, MSSA, cepa Smith
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA101	ATCC 29213, cepa de control de calidad de CLSI, MSSA
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA191	HA-MRSA, resistente a tetraciclina, aislado de modelo de infección de pulmón
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA161	HA-MRSA, resistente a tetraciclina, tet(M)
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>aaaureusaureus</i>	SA158	Resistente a tetraciclina tet(K)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SE164	ATCC 12228, cepa de control de calidad de CLSI, resistente a tetraciclina
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF103	ATCC 29212, tet-I/R, cepa de control

<i>Enterococcus faecalis</i>	EF159	Resistente a tetraciclina, tet(M)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP106	ATCC 49619, cepa de control de calidad de CLSI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP160	Resistente a tetraciclina, tet(M)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP312	Aislado clínico de 2009, tet(M)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP193	<i>S. pyogenes</i> para modelos de eficacia; tetS; sensible a sulfonamidas
<i>Haemophilus influenzae</i>	HI262	Resistente a tetraciclina, resistente a ampicilina
<i>Moraxella catarrhalis</i>	MC205	ATCC 8176, cepa de control de calidad de CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC107	ATCC 25922, cepa de control de calidad de CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC 155	Resistente a tetraciclina, tet(A)
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC108	ATCC 13047, wt
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP109	ATCC 13883, wt
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP153	Resistente a tetraciclina, tet(A), MDR, ESBL+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP457	2009 ESBL+, CTX-M, OXA
<i>Proteus mirabilis</i>	PM112	ATCC 35659
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA111	ATCC 27853, wt, cepa de control
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA169	Wt, parental de PA170-173
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA173	PA170 $\Delta mexX$; MexXY-(que carece de una bomba de flujo de salida funcional)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA555	ATCC BAA-47, cepa de tipo silvestre PAO1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA556	Cepa sin bomba de flujo de salida Multiple-Mex
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB110	ATCC 19606, wt
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB250	Aislado de fibrosis quística, MDR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SM256	Aislado de fibrosis quística, MDR
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	BC240	Aislado de fibrosis quística, MDR

*MDR, resistencia a múltiples fármacos; MRSA, *S. aureus* resistente a metilicina; MSSA, *S. aureus* sensible a metilicina; HA-MRSA, MRSA asociado a hospital; tet(K), mecanismo principal de flujo de salida de tetraciclina de grampositiva; tet(M), mecanismo principal de protección ribosomal a tetraciclina de grampositiva; ESBL+, β -lactamasa de amplio espectro.

Resultados

5 En las Tablas 5-7 se proporcionan los valores de la concentración inhibitoria mínima (MIC) para los compuestos de la invención.

Tabla 5. MIC Valores de MIC para los compuestos de la Invencción comparados con sandiclina, minociclina y tigeiclina. A = menor o igual a la menor MIC entre tres compuestos de control; B = mayor que la menor MIC entre tres compuestos de control, pero menor que la mayor MIC entre tres compuestos de control; C = mayor que la MIC de los tres compuestos de control.

Comp. N.º	SA101	SA100	SA161	SA158	EF103	EF159	SP106	SP160	EC107	C155	AB110	PA111	EC108	RP109	KP1 53
			MRSA tetM												
	29213	13709		tetK	29212	tetM	49619	tetM	25922	tetA	19606	27853	13047	13883	tetA
100	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
101	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B
102	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
104	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
105	B	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B
106	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
107	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
108	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B
109	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
110	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
111	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
117	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
118	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
120	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
121	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
123	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
129	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
130	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B
131	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
133	C	B	B	B	B	B	C	B	B	C	C	B	C	B	C

Tabla 6. Valores de MIC para compuestos de la invención en comparación con sanciclina, sinociclina y tigeiciclina. A = menor o igual a la menor MIC entre tres compuestos de control; B = mayor que la menor MIC entre tres compuestos de control, pero menor que la mayor MIC entre tres compuestos de control; C = mayor que la MIC de los tres compuestos de control.

Comp. N.º	SA 101 29213	SA 100 13709	SA 161 tetM	SA 158 tetK	SE 164 12228	EF 159 tetM	SP 106 49619	SP 160 tetM	SP 193 8668	HI 262 33929	MC205 8176	EC 107 25922	EC 155 tetA	KP 153 tetA	PM 112 35659	PA 169	PA 173	AB 250	SM 256	BC 240
112	C	B	B	B	A	B	A	B	B	C	C	B	B	B	B	C	B	A	C	C
113	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	B	B	B	C	C	B	A	C	B
114	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	B	B	B	B	C	C	B	A	C	C
115	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	C	B	B	B	C	C	B	B	C	C
116	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C	C	C	B	B	C	C
119	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	C	B	B	B	B	C	B	A	C	C
122	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C
125	B	B	B	B	A	B	A	B	B	A	B	B	B	B	C	C	NT	A	B	B
126	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B
128	B	B	B	B	B	B	A	B	A	B	C	B	B	C	B	C	B	A	C	B
132	B	B	B	B	A	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B
138	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	C	B	A	C	B
141	C	A	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	C	B	A	C	B
145	B	B	B	B	A	B	A	B	A	B	B	B	B	B	C	C	B	A	C	B
148	B	B	B	B	A	B	A	B	A	B	C	B	B	B	B	C	B	A	C	B
300	C	B	B	B	B	B	NT	B	C	C	C	B	B	B	B	B	B	A	C	C
301	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C
302	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	B	B	C	B	B	C	C	C
303	C	B	B	B	B	B	NT	B	C	NT	B	C	B	B	C	B	B	C	C	C
304	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B	B	B	A	C	C
305	C	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B	C	B	B	C	C	C
306	C	B	B	B	C	B	C	B	C	C	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C
307	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	C	B	B	B	A	C	C
308	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	C	B	B	C	C	C
400	B	A	B	B	NT	A	B	B	NT	NT	NT	B	B	B	NT	NT	NT	NT	NT	NT
403	C	B	B	B	NT	B	B	B	NT	NT	NT	B	B	B	NT	NT	NT	NT	NT	NT
405	B	A	B	B	B	B	A	B	B	A	B	B	C	C	B	C	B	B	C	C
406	B	A	B	A	B	B	A	B	B	A	B	B	C	C	B	A	B	C	C	C
407	C	NT	B	B	B	B	A	B	NT	C	C	C	C	C	C	NT	NT	C	C	C
408	B	B	B	B	A	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B	B	B	A	C	B
409	C	NT	B	B	B	B	A	B	NT	C	C	C	C	C	C	NT	NT	C	C	C
411	B	B	B	B	NT	B	B	B	NT	NT	NT	B	B	C	NT	NT	NT	NT	NT	NT
412	A	A	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	B	C	B	A	C	B
413	C	NT	B	B	B	B	A	B	NT	C	C	C	C	C	C	NT	NT	C	C	C
415	B	B	C	B	NT	C	B	B	NT	NT	NT	B	C	C	NT	NT	NT	NT	NT	NT
416	A	A	B	B	NT	B	B	B	NT	NT	NT	B	C	C	NT	NT	NT	NT	NT	NT
419	A	A	B	B	NT	B	B	A	NT	NT	NT	B	B	B	NT	NT	NT	NT	NT	NT

420	C	B	B	B	NT	B	B	B	NT	NT	C	C	NT	NT	NT	NT	NT	NT
421	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	B	B	C	B	B	A	C	C
423	C	C	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
424	C	B	B	B	B	A	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
426	B	B	B	B	NT	B	B	B	NT	B	C	C	NT	NT	NT	NT	NT	NT
427	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C	B	A	C	C
428	A	A	A	B	NT	B	A	B	NT	B	C	C	NT	NT	NT	NT	NT	NT
429	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	B	A	C	B

Tabla 7. Valores de MIC para compuestos de la invención en comparación con sanciclina, sanciclina y tigeiciclina. A = menor o igual a la menor MIC entre tres compuestos de control; B = mayor que la menor MIC entre tres compuestos de control, pero menor que la mayor MIC entre tres compuestos de control; C = mayor que la MIC de los tres compuestos de control.

Comp. N.º	SA 101	SA 191	SA 161	SA 158	SE 164	EF 159	SP 106	SP 160	SP 312	HI 262	MC 205	EC 107	EC 155	KP 153	KP 457	PM 112	PA 555	PA 556	AB 250	SM 256	BC 240
103	C	B	B	B	A	B	A	B	B	C	C	B	B	B	NT	35659	C	C	B	C	C
124	C	B	B	B	A	B	A	B	B	B	C	B	B	B	NT	C	C	C	A	C	C
127	C	B	B	B	A	B	A	B	B	B	C	B	B	B	NT	C	C	C	A	C	C
135	B	B	B	B	A	B	A	B	B	A	B	B	B	B	NT	B	C	B	A	C	C
401	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
402	C	B	C	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C	C	B	C	C	C	C
404	C	B	C	B	B	B	A	B	B	A	C	B	C	C	C	B	C	C	C	C	C
410	B	A	B	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B	C	C	C	B	C	C	C
414	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
417	C	C	C	B	B	B	C	B	B	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
418	C	C	C	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
422	B	B	B	A	A	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	C	C
425	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

Ejemplo 152. Modelos in vivo.

A. Protocolo de infección sistémica en ratón

- 5 Se exploraron compuestos con respecto a su actividad antibacteriana *in vivo* en un modelo de infección sistémica (septicemia) de ratón. En el modelo se inyectó a ratones hembra CD-1 (18-22 gramos) IP con un inóculo de *S. aureus* Smith que da como resultado el 0 % de supervivencia en el intervalo de 24 a 48 horas. La dosis bacteriana requerida para conseguir este efecto se había establecido previamente mediante estudios de virulencia. Una hora después de la infección los ratones recibieron 3 mg/ml IV o 30 mg/ml PO. En general, se trataron seis ratones por grupo de dosis. La supervivencia animal se evaluó y registró durante 48 horas. Se registró el porcentaje de supervivencia a las 48 horas para cada compuesto de la Tabla 8.

Tabla 8. Porcentaje de supervivencia a las 48 horas para los compuestos ensayados.

N.º de Comp.	IV (3 mg/kg)	PO (30 mg/kg)
102	100 %	83 %
143	83 %	100 %
130	33 %	83 %
123	33 %	67 %
132	50 %	50 %
106	17 %	20 %
137	33 %	33 %
131	100 %	17 %
147	83 %	0 %
118	17 %	50 %
129	50 %	0 %
150	0	0
144	50 %	0 %
110	33 %	50 %
149	17 %	0 %
125	100 %	33 %
119	83 %	75 %
112	100 %	20 %
126	83 %	100 %
128	17 %	0 %
115	100 %	100 %
103	83 %	100 %
135	100 %	100 %
304	0 %	17 %
410	100 %	50 %
419	100 %	40 %
416	100 %	20 %
400	100 %	0 %
428	50 %	0 %
412	100 %	40 %
406	100 %	40 %
408	100 %	0 %

15 **B. Modelos de infección respiratoria neutropénica para *S. pneumoniae*.**

- 20 Se ensayaron compuestos en un modelo murino BALB/c neutropénico de infección pulmonar expuesto a la cepa SP160 de *S. pneumoniae* fef(M) resistente a tetraciclina. Los ratones se hicieron neutropénicos mediante pre-tratamiento con ciclofosfamida y se infectaron con SP160 mediante administración intranasal. Los ratones recibieron por vía oral 30 mg/kg del compuesto o IV 10 mg/kg del compuesto a las 2 y 12 horas post-infección. A las 24 horas después del inicio del tratamiento los ratones se sacrificaron y se cuantificó la reducción bacteriana en el pulmón sembrando homogeneizados de pulmón. Los datos se registraron como la reducción del log₁₀ en unidades formadoras

de colonias de pulmón frente a un grupo de control no tratado. Los resultados del ensayo se muestran en la FIGURA 1.

La FIGURA 1 muestra que los Compuestos 102 y 135 eran por vía oral tan eficaces (reducían la carga bacteriana en el pulmón) como linezolid en el modelo de pulmón de *S. pneumoniae* SP160; y los compuestos 143, 130 y 126 no redujeron significativamente la carga bacteriana en el pulmón cuando se administraron por vía oral. El compuesto 102 también fue eficaz cuando se administró por vía intravenosa (IV); el linezolid no redujo sustancialmente la carga bacteriana en el pulmón cuando se administró como un control a 5 mg/kg IV. La doxiciclina fue ineficaz ya que *S. pneumoniae* SP160 es resistente a tetraciclina, llevando un mecanismo de protección ribosomal fef(M).

10 **C. Modelo de infección respiratoria no neutropénica para *S. pneumoniae*.**

El compuesto 102 se ensayó en un modelo murino CD-1 inmunocompetente de infección pulmonar expuesto a la cepa SP514 de *S. pneumoniae*. Los ratones se infectaron con SP514 mediante administración intranasal y se dosificaron por vía oral con 30 mg/kg de compuesto a las 5, 24 y 36 horas post-infección. A las 48 horas después del inicio del tratamiento los ratones se sacrificaron y la reducción bacteriana en el pulmón se cuantificó sembrando homogeneizados de pulmón. Los datos se registraron como reducción de \log_{10} en unidades formadoras de colonias de pulmón frente a un grupo de control no tratado.

En este modelo, el compuesto 102 administrado por vía oral produjo una reducción \log_{10} de $6,14 \pm 0,66$ en las UFC frente al control no tratado de 48 horas (FIGURA 2). El linezolid como un comparador produjo una reducción de \log_{10} de $3,56 \pm 0,63$ (FIGURA 2).

15 **D. Modelo de infección respiratoria neutropénica para MRSA**

25 Los compuestos se ensayaron en un modelo murino BALB/c neutropénico de infección pulmonar expuesto a una cepa SA191 de MRSA fef(M) resistente a tetraciclina infectada mediante administración intranasal. A las 2 y 12 horas a los ratones se les administró por vía oral 50 mg/kg de compuesto o mediante administración IV a 10 mg/kg. A las 24 horas después del inicio de tratamiento los ratones se sacrificaron y se cuantificó la reducción bacteriana en el pulmón sembrando homogeneizados de pulmón. Los datos se registraron como reducción del \log_{10} en unidades formadoras de colonias de pulmón frente a un grupo de control no tratado. Los resultados del ensayo se muestran en la FIGURA 3.

La FIGURA 3 muestra que los compuestos 102, 143 y 130 eran oralmente tan eficaces (reducían la carga bacteriana en el pulmón) como linezolid en el modelo de pulmón MRSA SA191. El compuesto 102 fue más eficaz cuando se administró por vía intravenosa (IV) de lo que fue el linezolid. La tetraciclina fue ineficaz ya que la cepa SA191 de MRSA es resistente a tetraciclina, llevando un mecanismo de protección ribosomal fef(M).

30 **E. Modelo de infección respiratoria para *H. influenzae***

El compuesto 102 se ensayó en una infección de pulmón de rata expuesta a *H. influenzae* mediante administración intratraqueal. A las 5, 24 y 48 horas se administró a las ratas por vía oral con 100 mg/kg de compuesto y azitromicina a 50 mg/kg. Para la administración IV el compuesto 102 se administró a 25 mg/kg a las 5, 24 y 48 horas. A las 72 horas después del inicio del tratamiento las ratas se sacrificaron y se cuantificó la reducción bacteriana en el pulmón sembrando homogeneizados de pulmón. Los datos se registraron como reducción del \log_{10} en unidades formadoras de colonias de pulmón frente a un grupo de control no tratado. En este modelo el compuesto 102 administrado por vía oral produjo una reducción \log_{10} de $2,93 \pm 0,27$ en las UFC frente al control no tratado de 72 horas (FIGURA 4). La azitromicina, administrada por vía oral, produjo una reducción de $6,24 \pm 0,03$. Cuando se administraba por vía IV, el Compuesto 102 produjo una reducción \log_{10} de $3,40 \pm 0,31$ en las UFC frente al control no tratado de 72 horas.

35 **F. Actividad in vitro del Compuesto 102 para patógenos grampositivos y gramnegativos seleccionados**

Se estudió la actividad in vitro (MIC por microdilución de caldo de cultivo) del Compuesto 102 contra especies clínicamente importantes de patógenos grampositivos y gramnegativos. Como parte de este estudio, se determinó la concentración bactericida mínima (MBC) contra un subconjunto de los aislados evaluados para determinar el modo de acción.

40 **Métodos**

Todos los aislados eran aislados no duplicados, no consecutivos, clínicamente significativos y se ensayaron mediante microdilución en caldo de cultivo de acuerdo con CLSI M7-A8 (Véase Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; estándar aprobado— 8ª ed.* CLSI documento M7-A8. CLSI, Wayne, PA. Enero de 2009.

Se realizó un control de calidad e interpretaciones de resultados de acuerdo con CLIS M100-S20, cuando estuvieron disponibles (Véase Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20º suplemento informativo.* CLSI documento M100-S20. CLSI, Wayne, PA. Enero de 2010.

5 Se ensayó de forma simultánea un subconjunto de aislados con respecto a MBC de acuerdo con CLSI M26-A (Véase Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. Methods for Determining Bactericidal Activity of Antimicrobial Agents; Directriz aprobada. NCCLS documento M26-A [ISBN 1-56238-384-1]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087 USA, 1999.) Se evaluaron las MBC basándose en la cuantificación de crecimiento en pocillos más allá de la MIC para determinar el pocillo en el que se observó una reducción de 3-log en las UFC en relación con el inóculo inicial.

10 Los resultados para todos los ensayos de MIC estaban dentro de los patrones aceptables basándose en los intervalos de CC recomendados por el CLSI para cada agente comparador evaluado y las cepas control de ATCC apropiadas con la excepción de colistina que se ensayó a una dilución inferior de los puntos de corte de CC provisionales establecidos por el CLSI para ATCC 25922 para *E. coli* y ATCC 27853 de *P. aeruginosa*.

Resumen de los resultados

15 Los datos se presentan en las Tablas 9-11. La Tabla 9 es la susceptibilidad antimicrobiana de todos los agentes ensayados contra todos los organismos gramnegativos y grampositivos. La Tabla 10 es el perfil de la actividad del Compuesto 102, tigeciclina y tetraciclina por fenotipo de resistencia a tetraciclina. La Tabla 11 es un resumen de los resultados de MIC y MBC para el Compuesto 102 contra cepas seleccionadas.

20 Tabla 9. Susceptibilidad antimicrobiana de todos los agentes ensayados contra todos los organismos gramnegativos y grampositivos

Organismo	Agente	Total n	MIC (µg/ml)	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Escherichia coli</i> ^a	Compuesto 102	40	2	4	
	Tigeciclina ^b		0,5	2	
	Tetraciclina		>8	>8	
	Ceftazidima		64	>64	
	Ceftazidima/clavulanato		4	32	
	Colistina		0,25	0,5	
	Ertapenem		≤ 1	≤1	
	Gentamicina		2	>8	
	Levofloxacino		≤0,25	>4	
	Piperacilina/ Tazobactam		8	>64	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^a	Compuesto 102	27	4	16	
	Tigeciclina ^b		2	4	
	Tetraciclina		8	>8	
	Ceftazidima		>64	>64	
	Ceftazidima/clavulanato		16	>32	
	Colistina		0,25	0,5	
	Ertapenem		≤1	8	
	Gentamicina		>8	>8	
	Levofloxacino		1	>4	
	Piperacilina/ Tazobactam		>64	>64	
<i>Klebsiella oxytoca</i>	Compuesto 102	30	1	4	
	Tigeciclina ^b		0,5	2	
	Tetraciclina		0,5	4	
	Ceftazidima		<0,5	≤0,5	
	Ceftazidima/clavulanato		<0,25	0,5	
	Colistina		≤ 0,12	0,25	
	Ertapenem		≤1	≤1	
	Gentamicina		0,5	2	
	Levofloxacino		≤0,25	4	
	Piperacilina/Tazobactam		2	8	
<i>Proteus vulgaris</i>	Compuesto 102	29	8	>16	
	Tigeciclina ^b		2	4	
	Tetraciclina		8	>8	
	Ceftazidima		≤0,5	>64	
	Ceftazidima/clavulanato		<0,25	≤0,25	
	Colistina		>2	>2	
	Ertapenem		≤1	≤1	
	Gentamicina		1	>8	
	Levofloxacino Piperacilina/		<0,25	1	
	Tazobactam		≤0,5	2	
<i>Enterobacter aerogenes</i>	Compuesto 102	30	2	2	
	Tigeciclina ^b		0,5	0,5	

ES 2 621 409 T3

	Tetraciclina		1	2
	Ceftazidima		≤0,5	16
	Ceftazidima/clavulanato		≤0,25	16
	Colistina		≤0,12	≤0,12
	Ertapenem		≤1	≤1
	Gentamicina		≤0,25	0,5
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		≤0,25	≤0,25
			2	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	Compuesto 102	29	4	8
	Tigeciclina ^b		1	4
	Tetraciclina		4	>8
	Ceftazidima		>64	>64
	Ceftazidima/clavulanato		>32	>32
	Colistina		≤0,12	>2
	Ertapenem		<1	>8
	Gentamicina		0,5	>8
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		1	>4
			>64	>64
<i>Serratia marcescens</i>	Compuesto 102	30	4	8
	Tigeciclina ^b		1	2
	Tetraciclina		>8	>8
	Ceftazidima		≤0,5	≤0,5
	Ceftazidima/clavulanato		≤0,25	0,5
	Colistina		>2	>2
	Ertapenem		<1	<1
	Gentamicina		0,5	1
	Levofloxacino Piperacilina / Tazobactam		<0,25	2
			2	8
<i>Morganella morganii</i>	Compuesto 102	30	8	16
	Tigeciclina ^b		2	4
	Tetraciclina		2	>8
	Ceftazidima		<0,5	4
	Ceftazidima/clavulanato		4	16
	Colistina		>2	>2
	Ertapenem		<1	<1
	Gentamicina		1	>8
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		≤ 0,25	4
			<0,5	1
especies de <i>Salmonella</i>	Compuesto 102	30	2	2
	Tigeciclina ^b		0,25	0,5
	Tetraciclina		1	>8
	Ceftazidima		≤0,5	≤0,5
	Ceftazidima/clavulanato		<0,25	<0,25
	Colistina		≤0,12	0,5
	Ertapenem		<1	<1
	Gentamicina		0,5	1
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		≤0,25	≤0,25
			2	4
especies de <i>Shigella</i>	Compuesto 102	30	0,5	2
	Tigeciclina ^b		0,25	0,5
	Tetraciclina		>8	>8
	Ceftazidima		≤0,5	≤0,5
	Ceftazidima/clavulanato		≤0,25	≤0,25
	Colistina		≤0,12	≤0,12
	Ertapenem		≤1	≤1
	Gentamicina		1	1
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		<0,25	0,5
			2	2
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	Compuesto 102	29	0,12	0,5
	Tigeciclina		0,12	0,5
	Tetraciclina		0,5	4
	Ceftazidima		1	16
	Ceftazidima/clavulanato		<0,25	4
	Colistina		≤0,12	>2
	Ertapenem		≤1	4

ES 2 621 409 T3

	Gentamicina		<0,25	1
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		≤0,25 <0,5	≤0,25 8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Compuesto 102	29	0,5	2
	Tigeciclina		0,5	2
	Tetraciclina		8	>8
	Ceftazidima		8	>64
	Ceftazidima/clavulanato		32	>32
	Colistina		0,25	>2
	Ertapenem		>8	>8
	Gentamicina		>8	>8
	Levofloxacino Piperacilina/ Tazobactam		0,5 32	>4 >64
<i>Staphylococcus aureus (MRSA PVL +)</i>	Compuesto 102	30	0,25	0,25
	Tigeciclina ^b		0,12	0,12
	Tetraciclina		0,25	0,25
	Clindamicina		0,06	0,12
	Daptomicina		0,5	1
	Ertapenem		4	8
	Eritromicina		>4	>4
	Gentamicina		0,25	0,5
	Levofloxacino		0,25	>2
	Linezolid		1	2
	Vancomicina		1	1
<i>Staphylococcus aureus MRSA^c</i>	Compuesto 102	105	0,5	2
	Tigeciclina		0,13	0,25
	Tetraciclina		0,25	>32
	Levofloxacino		>2	>2
	Linezolid		2	4
	Vancomicina		1	1
<i>Streptococcus anginosus</i>	Compuesto 102	20	0,06	0,25
	Tigeciclina ^b		0,03	0,06
	Tetraciclina		0,12	>4
	Clindamicina		<0,015	0,03
	Daptomicina		0,25	0,25
	Ertapenem		0,12	0,25
	Eritromicina		0,03	>0,5
	Levofloxacino		0,5	0,5
	Linezolid		0,5	1
	Penicilina		≤ 0,12	≤0,12
	Vancomicina		0,5	0,5
<i>Streptococcus intermedius</i>	Compuesto 102	30	0,12	0,12
	Tigeciclina ^b		0,03	0,12
	Tetraciclina		0,25	>4
	Clindamicina		<0,015	0,06
	Daptomicina		0,5	1
	Ertapenem		0,06	0,5
	Eritromicina		0,06	>0,5
	Levofloxacino		1	2
	Linezolid		1	1
	Penicilina		≤0,12	0,25
	Vancomicina		0,5	0,5
<i>Streptococcus mitis</i>	Compuesto 102	29	0,12	0,25
	Tigeciclina ^b		0,03	0,12
	Tetraciclina		0,5	>4
	Clindamicina		0,03	0,06
	Daptomicina		0,5	1
	Ertapenem		0,25	>1
	Eritromicina		>0,5	>0,5
	Levofloxacino		1	2
	Linezolid		1	1
	Penicilina		0,25	2
	Vancomicina		0,5	0,5
<i>Streptococcus sanguis</i>	Compuesto 102	18	0,06	0,12

Tigeciclina ^b	0,03	0,06
Tetraciclina	0,25	>4
Clindamicina	0,03	0,06
Daptomicina	0,5	1
Ertapenem	0,12	0,5
Eritromicina	0,03	>0,5
Levofloxacino	0,5	2
Linezolid	0,5	1
Penicilina	≤0,12	≤0,12
Vancomicina	0,5	1

^a37 *E. coli* y 24 *K. pneumoniae* genéticamente caracterizados para producción de beta- lactamasa se ensayaron en un laboratorio separado en los mismos paneles de estudio

^bSe aplicaron los puntos de corte de la FDA para Enterobacteriaceae: ≤2 µg/ml (S), 4 µg/ml (I), ≥8 µg/ml (R); para *S. aureus*: ≤0,5 µg/ml (S); para *Streptococcus* spp. (diferentes a *S. pneumoniae*): ≤0,25 µg/ml (S) ^c*Staphylococcus aureus* MRSA incluye los datos del grupo de *Staphylococcus aureus* (MRSA PVL+).

Tabla 10. Perfil de actividad del Compuesto 102, tigeciclina y tetraciclina por fenotipo de resistencia a tetraciclina

Organismo	Agente	Fenotipo	Total_n	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Enterobacteriaceae	Compuesto 102	TETS	168	2	8
	Compuesto 102	TET NS	137	4	16
	Tigeciclina	TETS	168	1	2
	Tigeciclina	TET NS	137	1	4
	Tetraciclina	TETS	168	1	4
	Tetraciclina	TET NS	137	>8	>8
<i>S. maltophilia</i>	Compuesto 102	TET S	10	0,5	0,5
	Compuesto 102	TETNS	19	1	4
	Tigeciclina	TET S	10	0,25	0,5
	Tigeciclina	TET NS	19	0,5	2
	Tetraciclina	TET S	10	4	4
	Tetraciclina	TET NS	19	>8	>8
Estreptococos grupo Viridans	Compuesto 102	TET S	65	0,06	0,12
	Compuesto 102	TET NS	32	0,12	0,25
	Tigeciclina	TET S	65	0,03	0,06
	Tigeciclina	TET NS	32	0,03	0,12
	Tetraciclina	TET S	65	0,25	0,5
	Tetraciclina	TET NS	32	>4	>4

TET S = Susceptible a tetraciclina; TET NS = No susceptible a tetraciclina

Tabla 11. Resumen de los resultados de MIC y MBC

Organismo	ID del aislado del estudio	MIC	Compuesto 102	
			MBC	MBC:MIC
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2919857	0,12	0,5	4
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2919860	0,12	16	128
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2919873	0,25	0,25	1
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	2919875	0,06	0,25	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2919897	2	4	2
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2919900	1	8	8
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2919909	2	8	4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	2919913	1	16	16
<i>Enterobacter cloacae</i>	2920072	8	16	2
<i>Enterobacter cloacae</i>	2920082	2	8	4
<i>Enterobacter cloacae</i>	2920119	2	2	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2919956	1	8	8
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2919964	1	4	4
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2919972	2	4	2
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2919983	1	8	8
<i>Morganella morganii</i>	2919931	4	>16	>4
<i>Morganella morganii</i>	2919935	4	>16	>4
<i>Morganella morganii</i>	2919945	8	>16	>2
<i>Proteus vulgaris</i>	2919822	16	>16	>1
<i>Proteus vulgaris</i>	2919827	8	>16	>2
<i>Proteus vulgaris</i>	2919835	4	>16	>4
<i>Proteus vulgaris</i>	2919836	2	8	4
especies de <i>Salmonella</i>	2919986	2	8	4
especies de <i>Salmonella</i>	2919990	2	8	4

especies de <i>Salmonella</i>	2920006	2	8	4
especies de <i>Salmonella</i>	2920008	2	8	4
<i>Serratia marcescens</i>	2920092	4	16	4
<i>Serratia marcescens</i>	2920094	4	>16	>4
<i>Serratia marcescens</i>	2920100	8	16	2
<i>Serratia marcescens</i>	2920109	4	16	4
especies de <i>Shigella</i>	2919892	1	4	4
especies de <i>Shigella</i>	2919894	0,25	4	16
especies de <i>Shigella</i>	2920018	0,25	0.5	2
especies de <i>Shigella</i>	2920026	0,5	16	32
especies de <i>Shigella</i>	2920028	0,5	4	8
<i>Staphylococcus aureus</i>	2919648	0,25	>4	>16
<i>Staphylococcus aureus</i>	2919649	0,25	>4	>16
<i>Staphylococcus aureus</i>	2919650	0,25	>4	>16
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2920035	2	>16	>8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	2920051	2	16	8
<i>Streptococcus anginosus</i>	2919722	0,25	2	8
<i>Streptococcus anginosus</i>	2919742	0,12	2	16
<i>Streptococcus anginosus</i>	2919797	0,25	2	8
<i>Streptococcus intermedius</i>	2919756	0,06	1	16
<i>Streptococcus intermedius</i>	2919759	0,03	2	64
<i>Streptococcus intermedius</i>	2919784	0,12	2	16
<i>Streptococcus intermedius</i>	2919819	0,25	1	4
<i>Streptococcus mitis</i>	2919763	0,12	0.5	4
<i>Streptococcus mitis</i>	2919781	0,12	0.12	1
<i>Streptococcus mitis</i>	2919798	0,06	0.06	1
<i>Streptococcus mitis</i>	2919803	0,12	1	8
<i>Streptococcus sanguis</i>	2919749	0,06	0.25	4
<i>Streptococcus sanguis</i>	2919752	0,25	0.5	2
<i>Streptococcus sanguis</i>	2919758	0,12	2	16
<i>Escherichia coli</i>	2921525	1	>16	>16
<i>Escherichia coli</i>	2921526	2	16	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2921528	2	>16	>8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2921529	2	>16	>8

Contra los patógenos gramnegativos y grampositivos evaluados, las MIC del Compuesto 102 generalmente fueron 2-4 veces mayores que las de tigeciclina.

- 5 El Compuesto 102 tuvo MIC comparables en relación con tetraciclina contra el *S. aureus* evaluado y Enterobacteriaceae excluyendo *Shigella* spp. donde el Compuesto 102 era más potente. El Compuesto 102 también tuvo MIC 2-4 veces menores que tetraciclina contra *Acinetobacter lwoffii*, *S. maltophilia* y estreptococos.

- 10 El Compuesto 102 fue más potente por MIC₅₀/MIC₉₀ contra patógenos grampositivos en relación con patógenos gramnegativos.

- 15 Las MIC del Compuesto 102 y de tigeciclina no se alteraron notablemente contra aislados evaluados resistentes a tetraciclina en relación con aislados susceptibles a tetraciclina y el Compuesto 102 conservó la potencia contra *Shigella* spp., *S. maltophilia* y estreptococos resistentes a tetraciclina.

Las relaciones de MBC:MCI para el Compuesto 102 indicaron un modo de acción bacteriostático (relación >2 para 89,3 % de los aislados evaluados).

G. Actividad in vitro del Compuesto 102 para patógenos respiratorios seleccionados

- 20 Se estudió la actividad *in vitro* (MIC por microdilución de caldo de cultivo) del Compuesto 102 contra especies grampositivas y gramnegativas clínicamente importantes que causan infecciones bacterianas agudas del tracto respiratorio o de la estructura de la piel y la piel.

25 Métodos

- 30 Todos los aislados fueron aislados no duplicados, no consecutivos, clínicamente significativos y se ensayaron mediante microdilución de caldo de cultivo de acuerdo con CLSI M7-A8 (Véase Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; estándar aprobado* - 8ª ed. Documento de CLSI 7-A8. CLSI, Wayne, PA. Enero de 2009; CLSI M45-A (Véase Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Methods for antimicrobial dilution and disk susceptibility testing of infrequently isolated or fastidious bacteria*; directriz aprobada. Documento de CLSI M45-A. CLSI, Wayne, PA. Mayo de 2006.

Se realizaron controles de calidad e interpretaciones de resultados de acuerdo con CLSIM100-S20 cuando estuvieron disponibles. (Véase Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 20º suplemento informativo*. Documento de CLSI M100-S20. CLSI, Wayne, PA. Enero de 2010.

- 5 Los resultados de todos los ensayos de MIC estaban dentro de los patrones aceptables basándose en los intervalos de CC recomendados por el CLSI para cada agente comparador evaluado y las cepas control de ATCC apropiadas cada día de los ensayos.

Resumen de resultados

- 10 Los perfiles de actividad se presentan en las Tablas 12-14. La Tabla 12 es el perfil de actividad del Compuesto 102 y otros agentes comparadores contra patógenos grampositivos evaluados. La Tabla 13 es el perfil de actividad del Compuesto 102 y otros agentes comparadores contra patógenos gramnegativos evaluados. La Tabla 14 es el perfil de actividad del Compuesto 102 y otros agentes comparadores contra el patógeno evaluado por fenotipo de tetraciclina.

- 15 Tabla 12. Perfil de actividad del Compuesto 102 y otros agentes comparadores contra patógenos grampositivos evaluados

Organismo	Fenotipo	Fármaco	MIC (mg/ml)	
			MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. aureus</i> (n=50)	MSSA (n=50) ¹	Compuesto 102	0,25	0,5
		Tigeciclina ³	0,12	0,25
		Tetraciclina	0,25	0,5
		Azitromicina	2	>4
		Ceftriaxona	4	4
		Clindamicina	0,12	0,12
		Gentamicina	0,25	0,5
		Imipenem	≤ 0,25	≤0,25
		Levofloxacino	0,25	1
		Linezolid	2	4
		Vancomicina	1	1
CoNS (n=52)	MSCoNS (n=26) ¹	Compuesto 102	0,25	1
		Tigeciclina	0,06	0,25
		Tetraciclina	0,5	2
		Azitromicina	0,25	>4
		Ceftriaxona	1	2
		Clindamicina	0,06	0,06
		Gentamicina	0,12	0,25
		Imipenem	≤0,25	≤0,25
		Levofloxacino	0,25	>4
		Linezolid	1	1
		Vancomicina	2	2
	MRCoNS (n=26) ¹	Compuesto 102	0,25	1
		Tigeciclina	0,06	0,12
		Tetraciclina	0,25	2
		Azitromicina	>4	>4
		Ceftriaxona	16	>64
		Clindamicina	0,12	>2
		Gentamicina	0,25	>8
		Imipenem	1	>8
		Levofloxacino	>4	>4
		Linezolid	≤0,5	1
		Vancomicina	1	2
<i>S. saprophyticus</i> (n=36)		Compuesto 102	0,25	0,5
		Tigeciclina	0,12	0,25
		Tetraciclina	0,5	0,5
		Azitromicina	1	>4
		Ceftriaxona	8	16
		Clindamicina	0,06	0,12
		Gentamicina	≤ 0,06	≤0,06
		Imipenem	≤0,25	≤0,25
		Levofloxacino	0,5	0,5
		Linezolid	2	4
		Vancomicina	1	1
<i>S. pneumoniae</i> (n=100)	PEN S (n=39) ²	Compuesto 102	0,06	0,12
		Tigeciclina	0,06	0,06

		Tetraciclina	0,12	0,5
		Azitromicina	0,12	>4
		Ceftriaxona	≤0,03	0,06
		Clindamicina	0,06	0,06
				≤0,01
		Imipenem	≤ 0,015	5
		Levofloxacino	0,5	1
		Linezolid	1	1
		Penicilina (oral)	≤0,12	≤0,12
		Vancomicina	0,5	0,5
	PEN I (n=11) ²	Compuesto 102	0,12	0,25
		Tigeciclina	0,06	0,06
		Tetraciclina	8	32
		Azitromicina	>4	>4
		Ceftriaxona	0,12	0,5
		Clindamicina	0,06	>0,5
		Imipenem	0,03	0,25
		Levofloxacino	0,5	1
		Linezolid	1	1
		Penicilina (oral)	0,25	1
		Vancomicina	0,5	0,5
	PEN R (n=50) ²	Compuesto 102	0,06	0,12
		Tigeciclina	0,06	0,06
		Tetraciclina	16	16
		Azitromicina	>4	>4
		Ceftriaxona	1	2
		Clindamicina	>0,5	>0,5
		Imipenem	0,5	0,5
		Levofloxacino	0,5	1
		Linezolid	1	1
		Penicilina (oral)	2	>2
		Vancomicina	0,25	0,5
<hr/>				
<i>S. pyogenes</i> (n=50)		Compuesto 102	0,12	0,25
		Tigeciclina	0,06	0,06
		Tetraciclina	0,25	32
		Azitromicina	0,12	>4
		Ceftriaxona	≤0,03	≤0,03
		Clindamicina	0,06	0,06
				≤0,01
		Imipenem	≤ 0,015	5
<hr/>				
		Levofloxacino	0,5	0,5
		Linezolid	1	1
		Penicilina	≤0,12	≤0,12
		Vancomicina	0,5	0,5
<hr/>				
<i>S. agalactiae</i> (n=50)		Compuesto 102	0,5	0,5
		Tigeciclina	0,12	0,12
		Tetraciclina	32	>32
		Azitromicina	0,06	>4
		Ceftriaxona	0,06	0,06
		Clindamicina	0,06	>0,5
		Imipenem	≤ 0,015	0,03
		Levofloxacino	0,5	1
		Linezolid	1	1
		Penicilina	≤0,12	≤0,12
		Vancomicina	0,5	0,5
<hr/>				
<i>E. faecalis</i> (n=101)	VAN S (n=53)	Compuesto 102	0,5	0,5
		Tigeciclina	0,12	0,12
		Tetraciclina	>32	>32
		Azitromicina	>4	>4
		Ceftriaxona	>64	>64
		Clindamicina	>2	>2
		Gentamicina	>8	>8
		Imipenem	1	1
		Levofloxacino	1	>4
		Linezolid	2	2
		Vancomicina	1	2

VAN NS (n=48)	Compuesto 102	0,5	1		
	Tigeciclina	0,06	0,12		
	Tetraciclina	>32	>32		
	Azitromicina	>4	>4		
	Ceftriaxona	>64	>64		
	Clindamicina	>2	>2		
	Gentamicina	>8	>8		
	Imipenem	1	2		
	Levofloxacino	>4	>4		
	Linezolid	2	2		
	Vancomicina	>16	>16		
	E. faecium (n=100)	VAN S (n=49)	Compuesto 102	0,12	0,5
Tigeciclina			0,06	0,06	
Tetraciclina			0,25	>32	
Azitromicina			>4	>4	
Ceftriaxona			>64	>64	
Clindamicina			>2	>2	
Gentamicina			8	>8	
Imipenem			>8	>8	
Levofloxacino			>4	>4	
Linezolid			2	2	
VAN NS (n=51)			Vancomicina	0,5	1
			Compuesto 102	0,12	0,5
	Tigeciclina	0,06	0,12		
	Tetraciclina	0,25	>32		
	Azitromicina	>4	>4		
	Ceftriaxona	>64	>64		
	Clindamicina	>2	>2		
	Gentamicina	8	>8		
	Imipenem	>8	>8		
	Levofloxacino	>4	>4		
	Linezolid	2	2		
	Vancomicina	>16	>16		

¹Como no se ensayó oxacilina como parte del estudio actual, el fenotipo de meticilina se basó en ensayos de oxacilina anteriores realizados en estos aislados

²Se utilizaron las MIC de penicilina de ensayos anteriores para determinar el fenotipo de penicilina, puesto que la penicilina solo se ensayó a una concentración tan baja como 0,12 mg/ml y los aislados con MIC de ≤0,12 mg/ml no pueden interpretarse como susceptibles o intermedios.

³Sin criterios de CLSI/FDA disponibles para interpretación de MIC

MSSA: *S. aureus* susceptible a meticilina; MSCoNS: estafilococos negativos para coagulasa susceptibles a meticilina; MRCoNS: estafilococos negativos para coagulasa resistentes a meticilina PEN: penicilina; VAN: vancomicina; S: susceptible; I: intermedio; R: resistente; NS: no susceptible; NA: no aplicable

Tabla 13. Perfil de actividad del Compuesto 102 y otros agentes comparadores contra patógenos gramnegativos evaluados

Organismo	Fármaco	MIC (mg/ml)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>H. influenzae</i> (n=50)	Compuesto 102	0,5	1
	Tigeciclina	0,12	0,25
	Tetraciclina	0,5	0,5
	Ampicilina	≤0,5	8
	Azitromicina	1	2
	Ceftriaxona	≤0,03	≤0,03
	Imipenem	1	2
	Levofloxacino	0,03	0,03
<i>M. catarrhalis</i> (n=50)	Compuesto 102	0,12	0,12
	Tigeciclina	0,06	0,12
	Tetraciclina	0,12	0,25
	Azitromicina	≤0,12	≤0,12

Ceftriaxona	≤0,5	≤0,5
Clindamicina	1	2
Gentamicina	0,12	0,12
Imipenem	≤0,25	≤0,25
Levofloxacino	0,06	0,06

Tabla 14. Perfil de actividad del Compuesto 102 y otros agentes comparadores contra el patógeno evaluado por fenotipo de tetraciclina

Organismo	Fármaco	Fenotipo	N	MIC (mg/ml)	
				MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>S. pneumoniae</i>	Compuesto 102	TET S	54	0,06	0,12
		TET NS	46	0,12	0,12
	Tigeciclina	TET S	54	0,06	0,06
		TET NS	46	0,06	0,06
	Tetraciclina	TET S	54	0,12	0,25
		TET NS	46	16	32
<i>S. pyogenes</i>	Compuesto 102	TET S	44	0,12	0,12
		TET NS	6	0,25	NA
	Tigeciclina	TET S	44	0,06	0,06
		TET NS	6	0,06	NA
	Tetraciclina	TET S	44	0,12	0,25
		TETNS	6	32	NA
<i>S. agalactiae</i>	Compuesto 102	TET S	11	0,12	0,12
		TET NS	39	0,5	0,5
	Tigeciclina	TET S	11	0,12	0,12
		TET NS	39	0,12	0,12
	Tetraciclina	TET S	11	0,25	0,25
		TET NS	39	32	>32
<i>E. faecalis</i>	Compuesto 102	TET S	30	0,12	0,25
		TET NS	71	0,5	1
	Tigeciclina	TET S	30	0,06	0,12
		TET NS	71	0,12	0,12
	Tetraciclina	TET S	30	0,25	0,5
		TET NS	71	>32	>32
<i>E. faecium</i>	Compuesto 102	TET S	60	0,12	0,12
		TET NS	40	0,25	0,5
	Tigeciclina	TET S	60	0,06	0,06
		TET NS	40	0,06	0,12
	Tetraciclina	TET S	60	0,25	0,25
		TET NS	40	>32	>32

NA: no aplicable; TET: tetraciclina; S: susceptible; NS: no susceptible

- 5 Contra los patógenos aerobios grampositivos evaluados, las MIC del Compuesto 102 eran comparables a las de tetraciclina contra estafilococos y fueron varias veces más bajas que las de tetraciclina contra neumococos y estreptococos beta-hemolíticos; las MIC del Compuesto 102 fueron generalmente 2-4 veces mayores que las de tigeciclina.
- 10 Contra los patógenos respiratorios gramnegativos evaluados, el Compuesto 102 tuvo MIC similares a las de tetraciclina; las MIC del Compuesto 102 fueron generalmente 2-4 veces mayores que las de tigeciclina.

Existió un mínimo impacto de resistencia a tetraciclina sobre el perfil de actividad global del Compuesto 102, puesto que las MIC del Compuesto 102 fueron como máximo 2-4 veces mayores contra aislados resistentes a tetraciclina en

relación con aislados susceptibles a tetraciclina.

H. Actividad antibacteriana contra *E. coli* DH10B que expresa de forma recombinante genes de resistencia a tetraciclina.

5 Se amplificaron genes que codificaban *fef(A)*, *tet(B)*, ***tet(K)***, *tet(M)*, *tet(X)* y β -galactosidasa (***lacZ***) de *E. coli* como un control por PCR de aislados clínicos de los que se confirmó por secuenciación génica que tenían estos determinantes de resistencia a tetraciclina y se clonaron en un sistema de expresión inducible por L-arabinosa sin ningún marcador de afinidad (pBAD-Myc-His, Invitrogen, Carlsbad, CA). Se transformaron plásmidos y se expresaron en células de *E.*
10 *coli* DH10B (Invitrogen, Carlsbad, CA). Se secuenciaron los insertos clonados para verificar la secuencia del gen de resistencia a tetraciclina y se compararon con secuencias descritas en GenBank (números de acceso: *fef(A)*, AJ419171; *tet(B)*, AP0961; *tet(K)*, AJ888003; *tet(M)*, X90939.1; *tet(X)*, M37699). Se cultivaron las células en caldo de cultivo de Mueller Hinton que contenía ampicilina, 50 mg/ml, se preindujeron durante 30 minutos con arabinosa al 1 % (*tet(A)*, *tet(B)*, *tet(M)*, *tet(X)*) o arabinosa 0,1 % (*tet(K)*) a 30 °C antes de usarse como inóculos en ensayos de MIC que contenían ampicilina, 50 mg/ml. Los ensayos de MIC se incubaron a 35 °C y por lo demás se siguieron las directrices del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio y los datos resultantes se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Valores de MIC para *E. coli* DH10B que expresan de forma recombinante genes de resistencia a tetraciclina.

	EC971	EC1153	EC969	EC970	EC1082	EC1083
Compuesto	LacZ	Tet(X)	TetM	TetK	TetA	TetB
Minociclina	0,5	4	64	1	8	16
Tetraciclina	2	>32	64	64	>128	>128
Tigeciclina	0,0625	2	0,125	0,0625	1	0,0625
Compuesto 102	2	4	1	0,5	2	1
Ceftriaxona	0,125	0,125	0,5	0,0625	0,0625	0,0625

tet(X) codifica una enzima inactivadora para muchas tetraciclinas llamada una monooxigenasa dependiente de flavina.
tet(A) y *tet(B)* codifican bombas de flujo de salida específicas de tetraciclina habitualmente halladas en bacterias gramnegativas.
tet(K) codifica una bomba de flujo de salida específica de tetraciclina hallada predominantemente en bacterias grampositivas.
tet(M) codifica un mecanismo de protección ribosomal específico de tetraciclina que está ampliamente extendido tanto en gramnegativas como en grampositivas.

20 **I. Determinación de desarrollo de resistencia in vitro**

Para estimar el desarrollo de resistencia *in vivo*, se analizó el Compuesto 102 con respecto a la propensión para seleccionar resistencia *in vitro*. La frecuencia de resistencia espontánea se determinó sembrando suspensiones densas en placas de *S. aureus* SA101 y *S. pneumoniae* SP106 (~10¹⁰ unidades formadores de colonias (UFC) por siembra) en replicaciones en placas de agar Mueller Hinton que contenían compuesto a 5x la MIC. Las placas se complementaron con sangre de oveja desfibrinada 5 % para el ensayo de SP106. Las frecuencias de resistencia se calcularon dividiendo el número de colonias que crecían a una concentración de fármaco dada dividido por el número total de UFC sembradas. Para SA101 y SP106, las frecuencias de resistencia espontánea para el compuesto 102 fueron <2,2 x 10⁻¹⁰ y 1 x 10⁻⁹, respectivamente. Para SA101 y SP106, las frecuencias de resistencia espontánea para el control de levofloxacina (negativo) fueron <2,2 x 10⁻¹⁰ y <3,13 x 10⁻⁹, respectivamente. Para SA101 y SP106, las frecuencias de resistencia espontánea para el control de rifampina (positivo) fueron de 2,0 x 10⁻⁸ y 2,88 x 10⁻⁷, respectivamente. De este modo, ni *S. aureus* ni *S. pneumoniae* parecen tener grandes poblaciones pre-existentes que son no susceptibles al Compuesto 102.

35 **J. Farmacocinética en mono sin GLP**

Como resultado de datos farmacocinéticos prometedores en ratas Sprague Dawley,^a se evaluó el Compuesto 102 en 3 monos cinomolgos no tratados previamente. Cada animal recibió una dosis IV única de 1 mg/kg y después de una eliminación de 7 días, recibieron una dosis PO única de 10 mg/kg. Se extrajeron de nueve a diez muestras de plasma para cada vía de administración hasta 24 horas en tubos vacutainer recubiertos de heparina. Se verificaron las formulaciones de dosis con una curva de calibración de 5 puntos. La concentración en plasma del compuesto se cuantificó por LC/MS/MS usando un patrón interno. Se incluyeron muestras de control de calidad (CC) (bajas, medias, altas; mínimo de 6 patrones con LLOQ <3 ng/ml) y curvas patrón (por duplicado) en el desarrollo bioanalítico. Se usó WinNonL para determinar parámetros FC individuales y la media \pm desviación estándar (F, Cmax, Tmax, T1/2, CL, Vss, AUC(0-t), AUC(0- ∞) y MRT). Los resultados se presentan en la Tabla 16.

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos para el compuesto 102 en monos cinomolgos no tratados previamente

A. Administración IV			B. Administración PO		
Parámetro	Promedio	DE	Parámetro	Promedio	DE
Dosis (mg/kg)	1		Dosis (mg/kg)	10	
Co (ng/ml)	3170	1126	Cmax (ng/ml)	1260	497
T1/2 (h)	23,33	3,85	Tmax (h)	4	0
Vdss (L/kg)	3,40	0,38	T1/2 (h)	24,84	8,26
Cl (ml/h/kg)	111,6	26,46	último (ng-h/ml)	16333	4937
AUC último (ng-h/ml)	4853	551	inf (ng-h/ml)	35433	19111
AUC inf (ng-h/ml)	9310	2201	% Biodisponibilidad oral	33,7	9,1

^aLos ensayos preliminares iniciales en ratas Sprague Dawley (n = 3) dieron como resultado una biodisponibilidad oral (% F) de 48,3 ± 31,2

K. Evaluación de fototoxicidad en mamíferos

5 Para estimar su potencia para producir fototoxicidad *in vivo*, se ensayó el Compuesto 102 en modelos validados *in vivo* e *in vitro* de actividad fototóxica aguda en Charles River Laboratories (Véase Spielmann, H., et al., The second ECVAM workshop on phototoxicity testing. The report and recommendations of ECVAM workshop 42. Altern Lab Anim, 2000. 28(6): p. 777-814; y Peters, B. y H.G. Holzutter, In vitro phototoxicity testing: development and validation of a new concentration response analysis software and biostatistical analyses related to the use of various prediction models. Altern Lab Anim, 2002. 30(4): p. 415-32). Los resultados mostraron que, a diferencia de doxiciclina, los hallazgos observados con el Compuesto 102 *in vitro* en el ensayo de 3T3 de captación de rojo neutro no se tradujeron en un efecto fototóxico en el modelo *in vivo*, lo cual se considera que es una mejor imitación de exposición a UVA clínicamente relevante de acumulación intradérmica de alto nivel del compuesto.

15 Para la evaluación *in vivo* en el modelo de ratón desnudo Crl:SKH1-hr de fototoxicidad, se inyectó a los ratones (n=3 por grupo) por vía intracutánea a lo largo del lomo (dos sitios de inyección dorsales por ratón) el Compuesto 102 y compuestos de control (doxiciclina, minociclina, levofloxacina) a 0,0375 mg/ratón o 0,375 mg/ratón. Se inyectó a un grupo de control de vehículo solución salina normal. El pH de las formulaciones del compuesto se ajustó a 6,5 ± 0,5 antes de la inyección. Inmediatamente después de la administración, se anestesió ligeramente a los ratones mediante inyección intraperitoneal de hidrato de cloral en agua desionizada y después se situaron en tubos de plástico con cinta de laboratorio. Se colocó una máscara de papel de aluminio con un agujero único de un diámetro de 1,3 cm (1,3 cm²) sobre el sitio de inyección dorsal medio antes de la exposición a UVA. El sitio de administración distal se protegió de exposición a UVA. Una dosis de UVA de no menos de 20,0 y no más de 20,1 J/cm² a una intensidad de 5 ± 1 mW/cm² al nivel del ratón se suministró durante el periodo de exposición. Se observaron los ratones antes de la administración de la formulación, después de finalizada la administración, 60 ± 10 minutos y 4 horas ± 30 después de finalizada la exposición a UVR y 1, 2 y 3 días después de la exposición a UVR con respecto a la apariencia general, observaciones clínicas y señales de respuestas cutáneas en el sitio de exposición a UVR y el sitio no expuesto a UVA. Los resultados mostraron que la administración del control positivo, doxiciclina, dio como resultado fototoxicidad dependiente de la dosificación (eritema, edema) en el sitio de exposición a UVA, validando el ensayo. Minociclina, administrada como un control negativo, no produjo reacción cutánea en ninguna dosis. La administración de levofloxacina dio como resultado fototoxicidad dependiente de dosificación (eritema, edema, exfoliación) en el sitio de exposición a UVA. El Compuesto 102 a 0,0375 o 0,375 mg/ratón no dio como resultado reacciones cutáneas indicativas de fototoxicidad el día de exposición a UVA o los siguientes tres días de observación.

L. Estudio de susceptibilidad *in vitro* del Compuesto 102 en *Legionella pneumophila*

35 Los organismos de *Legionella* con frecuencia se asocian con infecciones respiratorias y *Legionella pneumophila* da como resultado una mortalidad significativa a no ser que se trate de forma rápida y eficaz. En un taller reciente de la FDA sobre Diseño de ensayos clínicos en la neumonía bacteriana extrahospitalaria (9 de diciembre de 2009), el panel votó incluir pacientes con *L. pneumophila* documentada en ensayos de neumonía bacteriana adquirida (CABP) en la comunidad no de inferioridad. Debido a que *L. pneumophila* puede dar como resultado una mortalidad de casos globales del 15 %, era importante determinar su susceptibilidad a los compuestos de la invención, tales como el Compuesto 102.

Métodos

45 La actividad *in vitro* del Compuesto 102 se comparó con tetraciclina y eritromicina contra un total de 70 aislados de *L. pneumophila* (serogrupo 1 (n=20), (n=10), 3 (n=10), 4 (n=10), 5 (n=10) y 6 (n=10)) por dilución en agar convencional usando agar con extracto de levadura tamponado que contiene suplemento de crecimiento BCYE (BYE).

Las cepas de *Legionella pneumophila* se aislaron del tracto respiratorio de 1992 a 2010 y se identificaron por métodos convencionales descritos por Murray et al., Manual of Clinical Microbiology, 9ª ed., 2007, A.S.M. Se ensayaron aislados de seis serogrupos para un número total de 70 *L. pneumophila*. Se usó extracto de levadura tamponado (BYE) (con suplemento de crecimiento BCYE de *Legionella* original) como el medio para ensayar las cepas de *Legionella*.

Se realizó un ensayo piloto para determinar si la actividad de tetraciclina y del Compuesto 102 sufrieron un impacto artificial por complemento BCYE o hierro ensayando *Staphylococcus aureus* ATCC29213 en BYE (BYE Original), BYE sin pirofosfato férrico (BYE modificado) y agar de Mueller-Hinton ajustado por cationes (MH).

Determinación de las concentraciones inhibitorias mínimas (MIC)

Se determinaron las MIC usando el método de dilución de agar de CLSI ((Véase Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 17º suplemento de información; CLSI, M100-S17 VOL 27 número 1, Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio, Wayne, Pa, enero de 2007 y Method for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; estándar aprobado 17ª edición, M7-A7, Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI), Wayne, PA, 2006), con siembra en placas replicada de los organismos en una serie de placas de agar de concentraciones crecientes de compuesto de 0,004 mg/l a 64 µg/ml. La eritromicina y la tetraciclina se adquirieron en Sigma Chemicals, Mississauga, Ont.

Resultados

Solo el BYE original soportó el crecimiento de *L. pneumophila*. Los ensayos piloto indicaron que BYE dio como resultado un aumento de 16 a 64 veces en las MIC en relación con MH para *S. aureus* ATCC29213 (Tablas 17 y 18). Estos resultados sugieren que los valores de MIC del Compuesto 102 obtenidos en BYE original para *L. pneumophila* se elevaron artificialmente debido a los efectos de los medios.

Tabla 17. Estudio piloto con BYE original, BYE modificado y medio Mueller Hinton ajustado por cationes para *L. pneumophila* ATCC33152.

Medios usados	Tiempo incubación	N.º de ensayo	Compuesto		
			Compuesto 102	Tetraciclina	Eritromicina
BYE original	24 horas	1	NG	NG	NG
		2	NG	NG	NG
	48 horas	1	16	8	0,5
		2	16	8	0,25
BYE modificado	24 horas	1	NG	NG	NG
		2	NG	NG	NG
	48 horas	1	NG	NG	NG
		2	NG	NG	NG
Mueller-Hinton ajustado por cationes	24 horas	1	NG	NG	NG
		2	NG	NG	NG
Intervalo de MIC esperado			Desconocido	Desconocido	0,25-0,5***
NG = sin crecimiento					

Tabla 18. Estudio piloto con BYE original, BYE modificado y medio Mueller Hinton ajustado por cationes para *Staphylococcus aureus* ATCC29213.

Medios usados	Tiempo de incubación	N.º de ensayo	Compuesto		
			Compuesto 102	Tetraciclina	Eritromicina
BYE original	24 horas	1	4	2	0,5
		2	4	2	0,5
	48 horas	1	>64	32	0,5
		2	>64	32	0,5
BYE modificado	24 horas	1	2	0,25	0,5
		2	2	0,25	0,5
	48 horas	1	8	0,5	0,5
		2	8	0,5	0,5
Mueller-Hinton ajustado por cationes	24 horas	1	0,25	0,5	1
		1	0,25	0,5	1
Intervalo de MIC esperado			0,25-1*	0,12-1**	0,25-1**
NG = Sin crecimiento					
* Intervalo de MIC Esperado con Mueller-Hinton ajustado por cationes					
** Intervalo de MIC Esperado con Mueller-Hinton catiónico,					
*** Intervalo de MIC Esperado con BYE original, datos obtenidos de estudios previos.					

- 5 La actividad del Compuesto 102, tetraciclina y eritromicina contra todos los serogrupos de *Legionella pneumophila* se muestra en la Tabla 19. Los valores de MIC₉₀ para el Compuesto 102, tetraciclina y eritromicina contra cepas de todos los serogrupos de *L. pneumophila* fueron de 8, 8 y 0,5 mg/l, respectivamente, usando el medio BYE original.

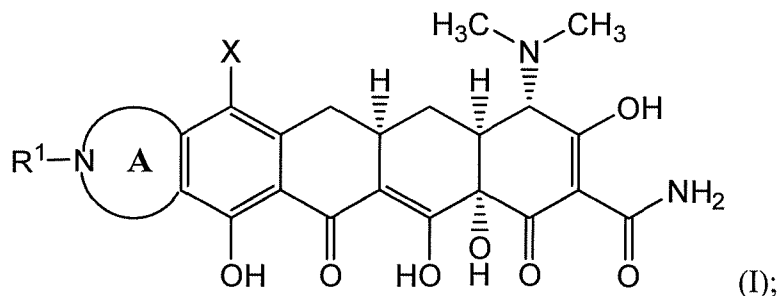
Tabla 19. Susceptibilidad de todos los serogrupos de *Legionella pneumophila* en medio BYE original

Serogrupo (n.º ensayado)	Antibiótico	MIC (mg/l)	
		MIC ₅₀	MIC ₉₀
Todos los serogrupos (70)	Compuesto 102	2	8
	Tetraciclina	4	8
	Eritromicina	0,25	0,5

- 10 Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones ilustrativas de la misma, se entenderá por los expertos en la materia que se pueden realizar en la misma diversos cambios en forma y detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Estructural I:



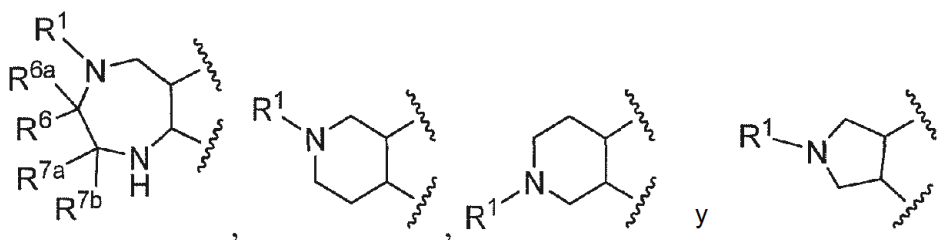
5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X se selecciona entre halo, -R, -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, N(R)C(O)OR' y N(R)S(O)_mR', en donde:

10 cada R se selecciona independientemente entre H, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo o heterociclilo; o dos grupos R tomados junto con el átomo o los átomos a los que están enlazados forman un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros; y R' es alquilo (C₁-C₆), carbociclilo o heterociclilo;

15 el anillo A se selecciona entre:



20 R¹ se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₁-C₆)-O-alquilo (C₁-C₆), -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo, -C(O)-[C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³), -C(O)-alquilo (C₁-C₆), -C(O)-heterociclilo, -C(O)-carbociclilo, -S(O)_m-[C(R⁴)(R⁴)]₀₋₄-N(R²)(R³) y -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-carbociclilo, -S(O)_m-alquilen (C₁-C₄)-heterociclilo; o

25 R¹ tomado junto con un átomo de anillo adyacente al átomo de nitrógeno al que R¹ está enlazado forma un anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A;

R^{6a} se selecciona entre hidrógeno y metilo; y

R⁶ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄) opcionalmente sustituido con hidroxilo o fenilo; o

30 R⁶ tomado junto con R¹ y el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo pirrolidinilo o piperidinilo condensado al anillo A, en donde el anillo de pirrolidinilo o piperidinilo está opcionalmente sustituido con -OH o -F; o

R⁶ y R^{6a} se toman junto con el átomo de carbono al que ambos están enlazados para formar un anillo ciclopropilo; y R^{7a} y R^{7b} son cada uno hidrógeno o se toman juntos para formar =O

35 cada uno de R² y R³ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₀-C₆)-carbociclilo, -alquilen (C₀-C₆)-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-carbociclilo, -alquilen (C₂-C₆)-O-heterociclilo, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₆), -S(O)_m-carbociclilo, -S(O)_m-heterociclilo, -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-carbociclilo y -alquilen (C₂-C₄)-S(O)_m-heterociclilo; o

R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

40 cada R⁴ se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo, heterociclilo o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural o

dos R⁴ tomados junto con un átomo de carbono común al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en donde el heterociclilo formado por dos R⁴ comprende de uno a tres heteroátomos seleccionados independientemente entre N, S y O;

45 cualquier átomo de carbono sustituible en el anillo A opcionalmente:

- (i) está sustituido con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄) y -alquilen (C₀-C₄)-carbociclilo; o
 (ii) está sustituido con =O;
 (iii) se toma junto con un átomo de anillo adyacente para formar un carbociclilo saturado de 3-7 miembros o un anillo heterocíclico saturado de 4-7 miembros; o
 (iv) está espirocondensado a un carbociclilo saturado de 3-7 miembros;

cualquier heteroátomo de N adicional en el anillo A está sustituido con hidrógeno, alquilo (C₁-C₆), carbociclilo o heterociclilo; cada alquilo o alquilen en la Fórmula Estructural I está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor, -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄) y -N(R⁵)(R⁵);

cada porción carbociclilo o heterociclilo de un sustituyente del anillo A o del anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcional e independientemente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo, -alquilo (C₁-C₄), -OH, =O, -O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -O-alquilo (C₁-C₄) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C₁-C₄), -C(O)-(alquilo (C₁-C₄) sustituido con flúor), -S(O)_m-alquilo (C₁-C₄), -N(R⁵)(R⁵) y CN;

cada R⁵ se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₄), en donde cada alquilo en el grupo representado por R⁵ está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C₁-C₄), cicloalquilo (C₃-C₆), halo, -OH, -O-alquilo (C₁-C₄), y -alquilen (C₁-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄); y cada m es independientemente 1 o 2,

con la condición de que cuando X es hidrógeno, el anillo A no es un radical de piperidina bivalente no sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

X se selecciona entre halo, -R', -OR, -SR, -S(O)_mR, -N(R)₂, -N(R)C(O)R, N(R)C(O)OR' y N(R)S(O)_mR';
 X se selecciona entre flúor, cloro, hidrógeno, metoxi, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino; o
 X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, metilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y dimetilamino.

3. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en el que R¹ se selecciona entre hidrógeno,

-alquilo (C₁-C₈), -alquilen (C₂-C₄)-O-alquilo (C₁-C₄), -alquilen (C₀-C₃)-(heterociclo saturado), -alquilen (C₀-C₃)-cicloalquilo (C₃-C₇), -C(O)-(CH₂)₁₋₃-N(R²)(R³); o

R¹ tomado junto con un átomo de anillo adyacente al átomo de nitrógeno al que R¹ está enlazado forma un anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A; en donde:

cualquier porción de alquilo o alquilen de R¹ o el anillo heterocíclico saturado condensado al anillo A está opcionalmente sustituido con flúor o hidroxilo;

R² se selecciona entre hidrógeno y alquilo (C₁-C₃);

R³ se selecciona entre alquilo (C₁-C₃) y cicloalquilo (C₃-C₇) o

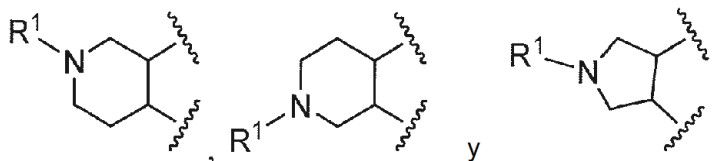
R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un heterociclilo saturado de 4-7 miembros, en donde el heterociclilo está opcionalmente sustituido con flúor.

4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que R¹ se selecciona entre hidrógeno; alquilo (C₁-C₃) lineal opcionalmente sustituido con uno o más de: de 1 a 5 grupos metilo, un solo grupo hidroxilo y de 1 a 3 grupos flúor; cicloalquilo (C₃-C₇); tetrahydrofuranilo; y

-C(O)-CH₂-N(R²)(R³), en donde R² y R³ son simultáneamente metilo; R² es hidrógeno y R³ es cicloalquilo C₃-C₇; o R² y R³, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados, forman un anillo de pirrolidinilo opcionalmente sustituido con flúor, o

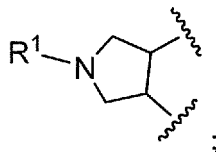
R¹ tomado junto con un átomo del anillo adyacente al átomo de nitrógeno al que R¹ está enlazado forma un anillo pirrolidinilo o piperidinilo condensado al anillo A, en el que el anillo pirrolidinilo o piperidinilo condensado al anillo A está opcionalmente sustituido con hidroxilo o flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:
 el anillo A se selecciona entre



6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

el anillo A es

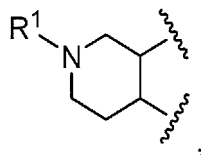


5

X se selecciona entre flúor, cloro, metoxi, trifluorometilo y dimetilamino; y R¹ se selecciona entre etilo, propilo, alquilo (C₃-C₅) ramificado, cicloalquilo (C₃-C₅), alquilen (C₁-C₃)-ciclopropilo, -C(O)CH₂NH-ciclopentilo y -C(O)CH₂-pirrolidin-1-ilo, en donde R¹ está opcionalmente sustituido con flúor.

10 7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

el anillo A es

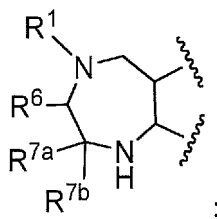


15

X es flúor; y R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄); opcionalmente en donde R¹ se selecciona entre isopropilo, propilo o etilo.

20 8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que:

el anillo A es



25

X es flúor; R¹ se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C₁-C₄); R⁶ se selecciona entre hidrógeno, (R)-alquilo (C₁-C₄) o -CH₂-fenilo o R¹ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo pirrolidinilo condensado al anillo A; R^{7a} y R^{7b} son cada uno hidrógeno o se toman juntos para formar =O;

30

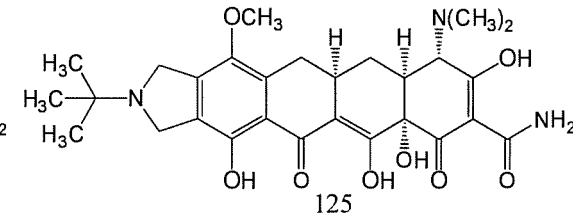
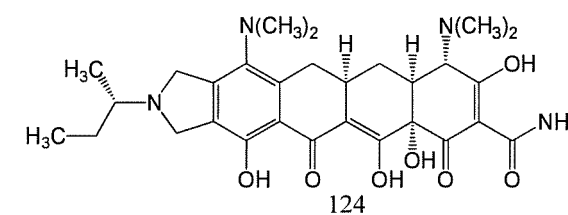
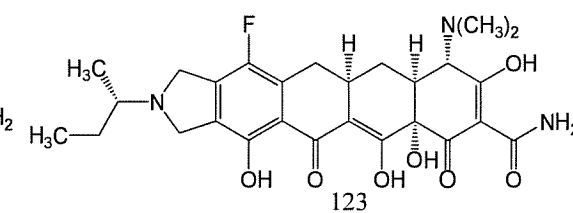
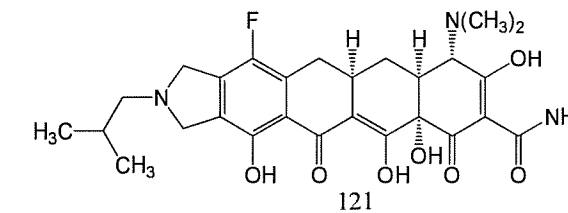
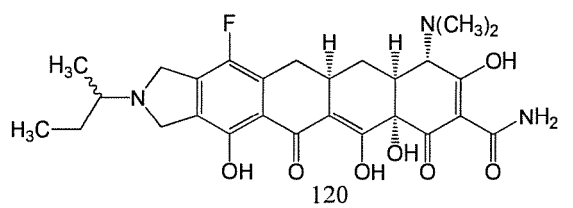
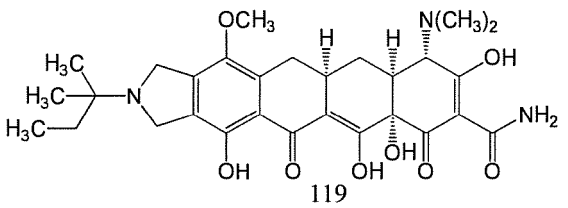
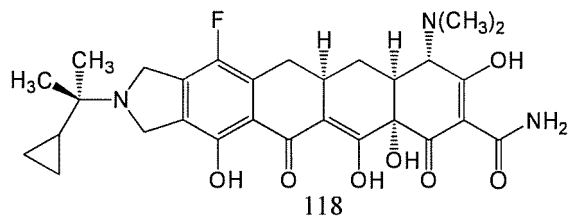
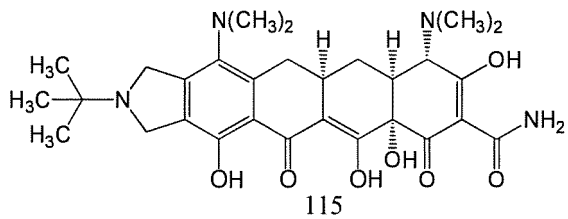
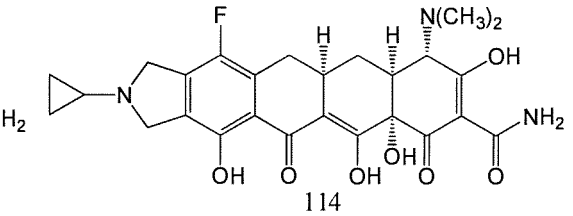
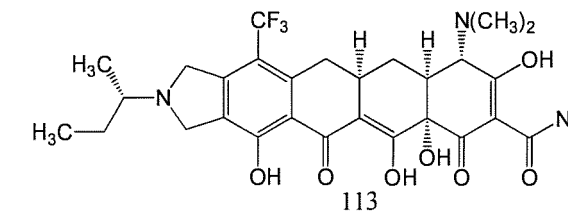
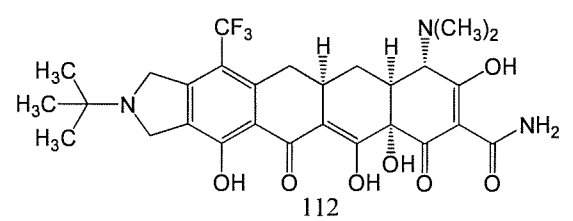
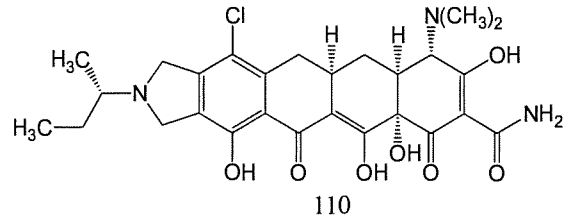
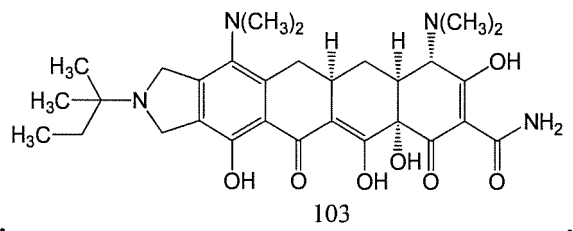
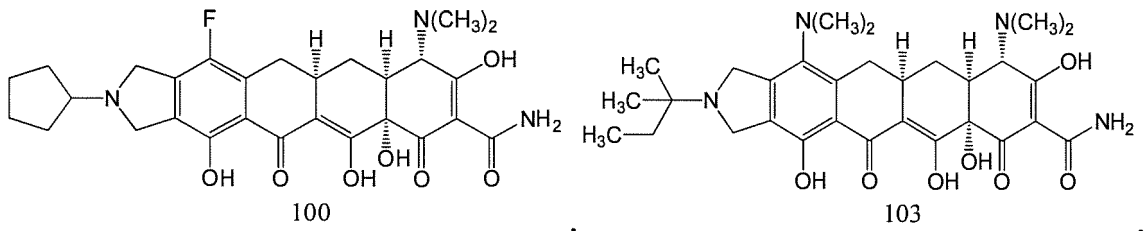
en donde al menos uno de R¹ y R⁶ es distinto de hidrógeno; opcionalmente en donde:

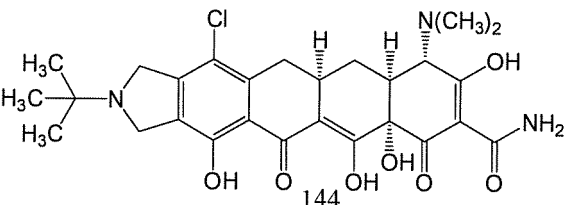
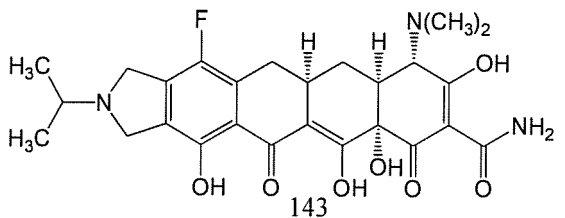
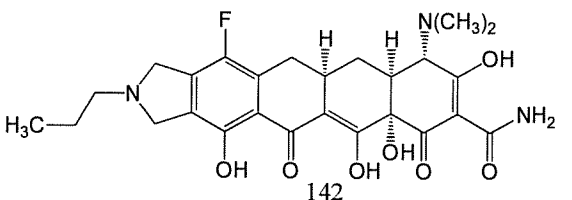
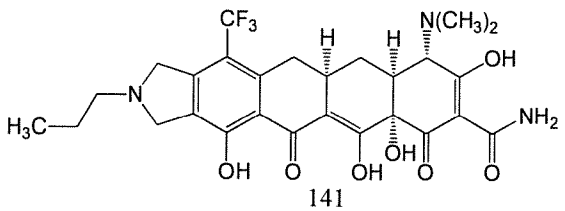
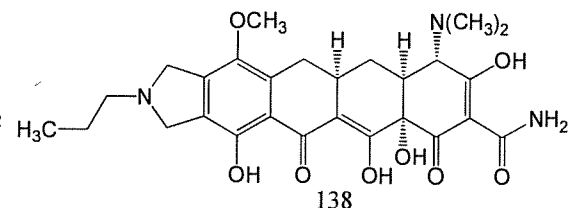
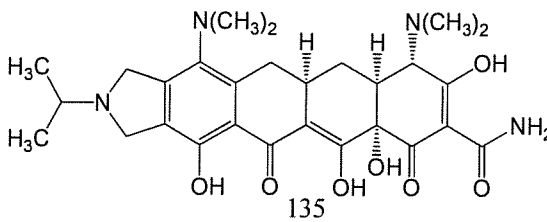
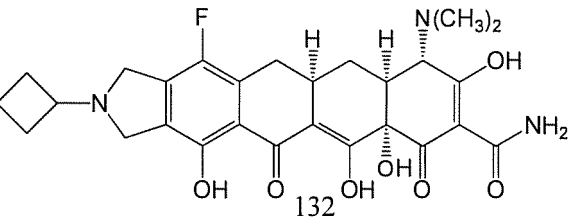
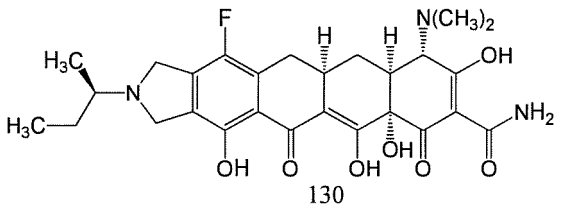
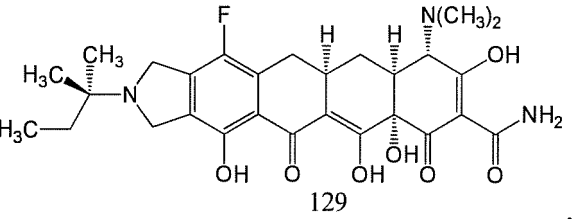
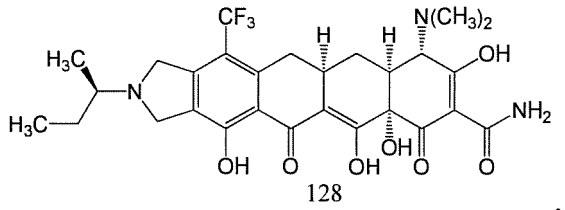
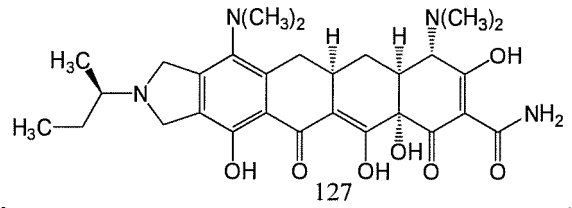
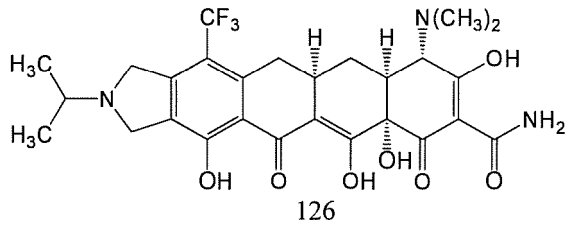
35

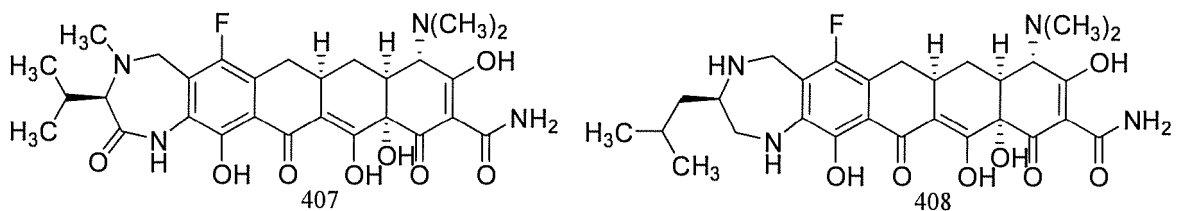
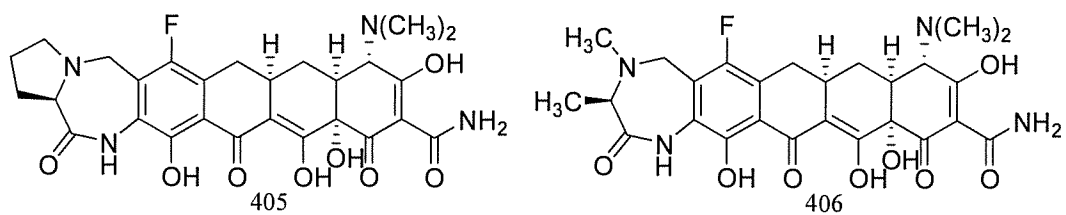
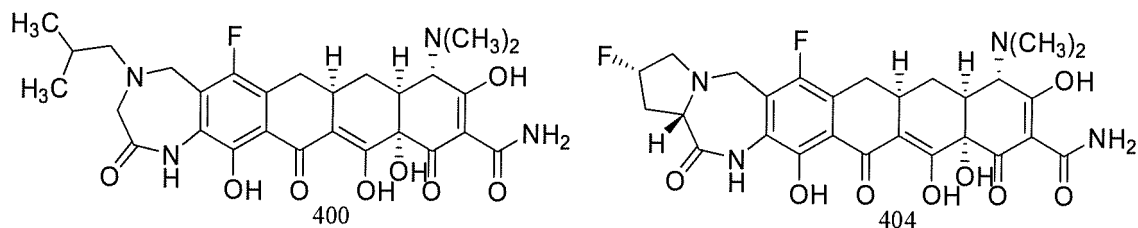
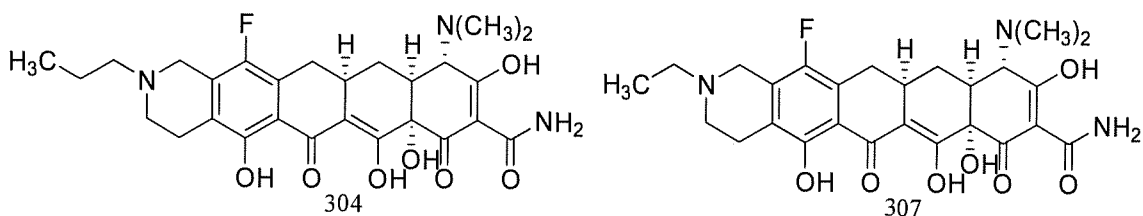
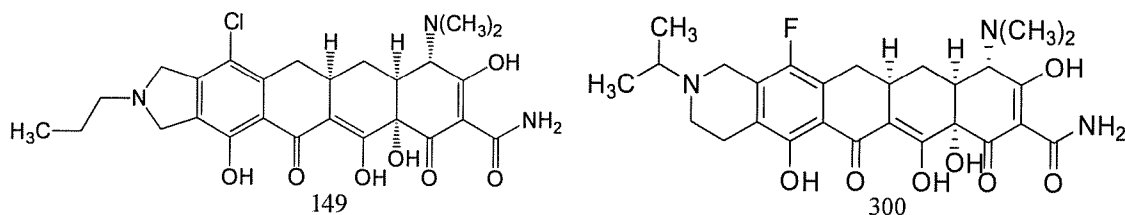
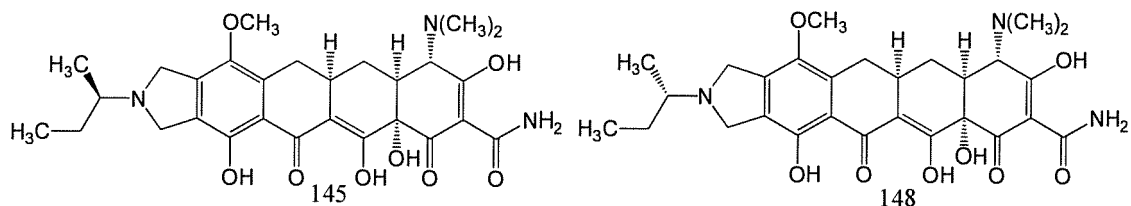
R¹ se selecciona entre hidrógeno, metilo, isobutilo y *terc*-butilo; y R⁶ se selecciona entre hidrógeno, (R)-metilo, (R)-isobutilo, (R)-*sec*-butilo, (R)-isopropilo y -CH₂-fenilo o R¹ y R⁶ tomados junto con el átomo de nitrógeno y el átomo de carbono al que están respectivamente enlazados forman un anillo pirrolidinilo condensado al anillo A.

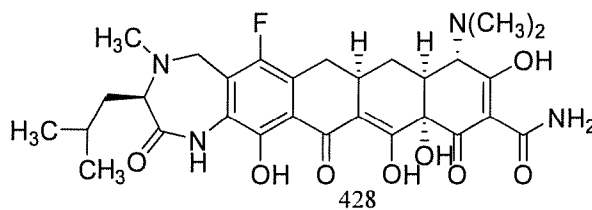
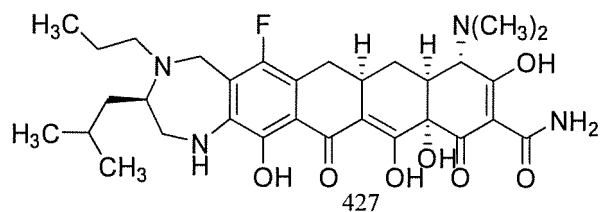
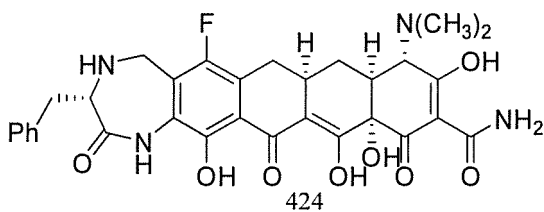
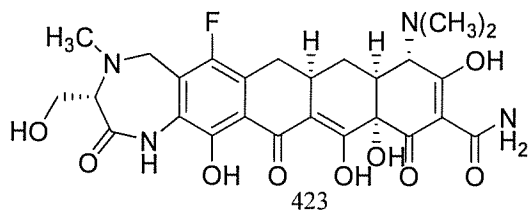
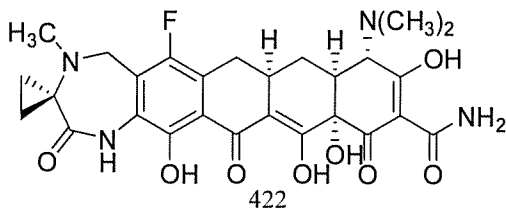
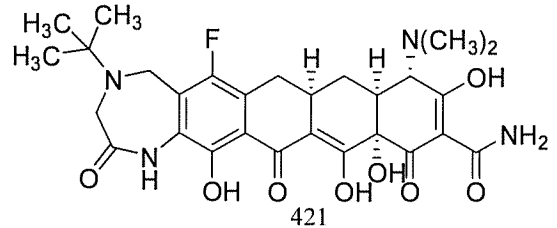
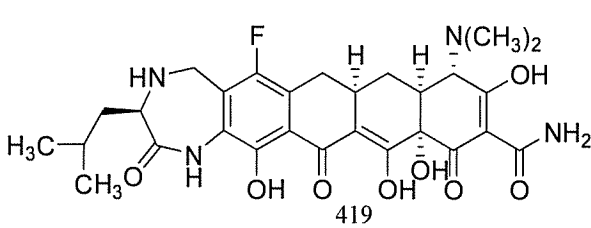
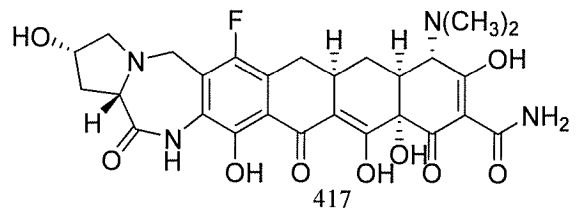
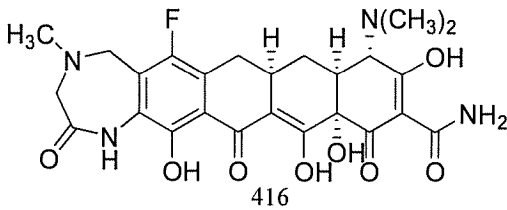
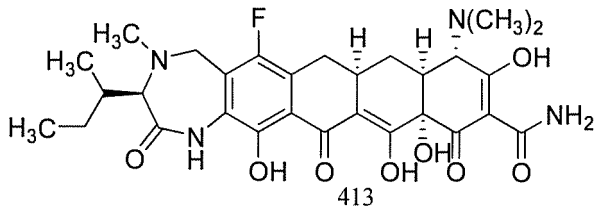
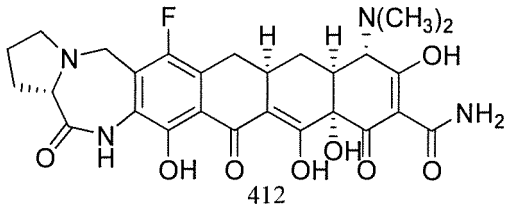
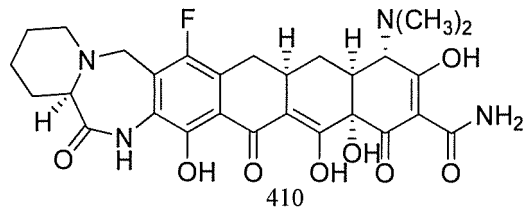
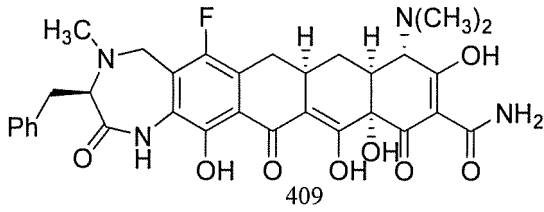
40

9. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre uno cualquiera de

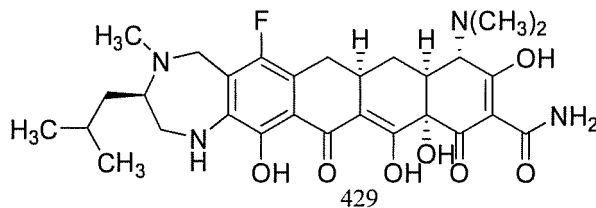




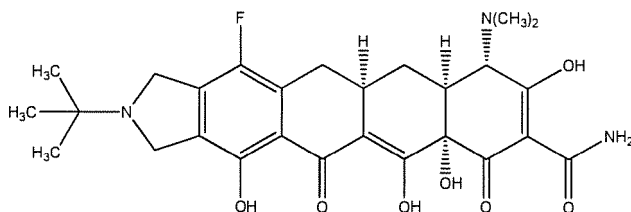




y



o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores; o el compuesto de la reivindicación 1, representado por la fórmula estructural:



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

10

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección o una colonización en un sujeto.

15

12. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección o una colonización en un sujeto.

20

13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, o su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la infección está causada por:

25

- a) un organismo que crece intracelularmente como parte de su proceso infeccioso; o
- b) un organismo grampositivo, tal como un organismo grampositivo seleccionado de la clase Bacilli, filo Actinobacteria y clase Clostridia o
- c) un organismo gramnegativo, tal como un organismo gramnegativo seleccionado del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Neisseriaceae*, *Rickettsiae*, *Moraxellaceae*, cualquier especie de *Proteaeae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp. y *Campylobacter* spp.

30

14. El uso o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la infección está causada por:

35

- a) un organismo Bacilli seleccionado de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp. y *Listeria* spp.; o
- b) un organismo Actinobacteria seleccionado de *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., y *Actinobacteria* spp.; o
- c) un organismo Clostridia seleccionado de *Clostridium* spp.

40

15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, o su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la infección está causada por un organismo seleccionado del orden Rickettsiales y del orden Chlamydiales o por un organismo seleccionado del filo Chlamydiae y del filo Spriochaetales; opcionalmente en donde el organismo del filo Spriochaetales es un organismo seleccionado de *Borrellia* spp. y *Treponema* spp.

45

16. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, o su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la infección está causada por un organismo seleccionado de la clase Mollicutes, tal como un organismo de Mollicutes seleccionado de *Mycoplasma* spp.; opcionalmente en donde *Mycoplasma* spp. es *Mycoplasma pneumoniae*.

17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, o su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la infección está causada por un organismo seleccionado de *Legionella* spp. y *Mycobacterium* spp., tal como un organismo de *Mycobacterium* spp. seleccionado de *Mycobacterium tuberculosis*.

18. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, o su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la infección está causada por:

- 5 a) más de un organismo; o
 b) un organismo resistente a uno o más antibióticos; o
 c) un organismo resistente a tetraciclina o a cualquier miembro de la primera y la segunda generaciones de antibióticos tetraciclina; o
 10 d) un organismo resistente a meticilina o a cualquier antibiótico de la clase β -lactama, incluidas las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generaciones; o
 e) un organismo resistente a una quinolona o a una fluoroquinolona; o
 f) un organismo resistente a tigeciclina; o
 g) un organismo resistente a tetraciclina; o
 h) un organismo resistente a meticilina; o
 15 i) un organismo resistente a vancomicina; o
 j) un organismo resistente a un péptido antimicrobiano o un tratamiento terapéutico biosimilar.

19. El uso o el compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 13, en donde el organismo grampositivo se selecciona de *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*; opcionalmente en donde el organismo gramnegativo se selecciona de *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.

20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria en un sujeto;

opcionalmente en donde la infección respiratoria es neumonía bacteriana extrahospitalaria (CABP), tal como una infección respiratoria causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*; o

el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o la composición farmacéutica de la reivindicación 10 para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección cutánea en un sujeto;

opcionalmente en donde la infección cutánea es una infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras (ABSSSI), tal como una infección cutánea causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

21. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección respiratoria en un sujeto;

opcionalmente en donde la infección respiratoria es neumonía bacteriana extrahospitalaria (CABP), tal como una infección respiratoria causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*; o

el uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una infección cutánea en un sujeto;

opcionalmente en donde la infección cutánea es una infección bacteriana aguda de la piel y sus estructuras (ABSSSI), tal como una infección cutánea causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

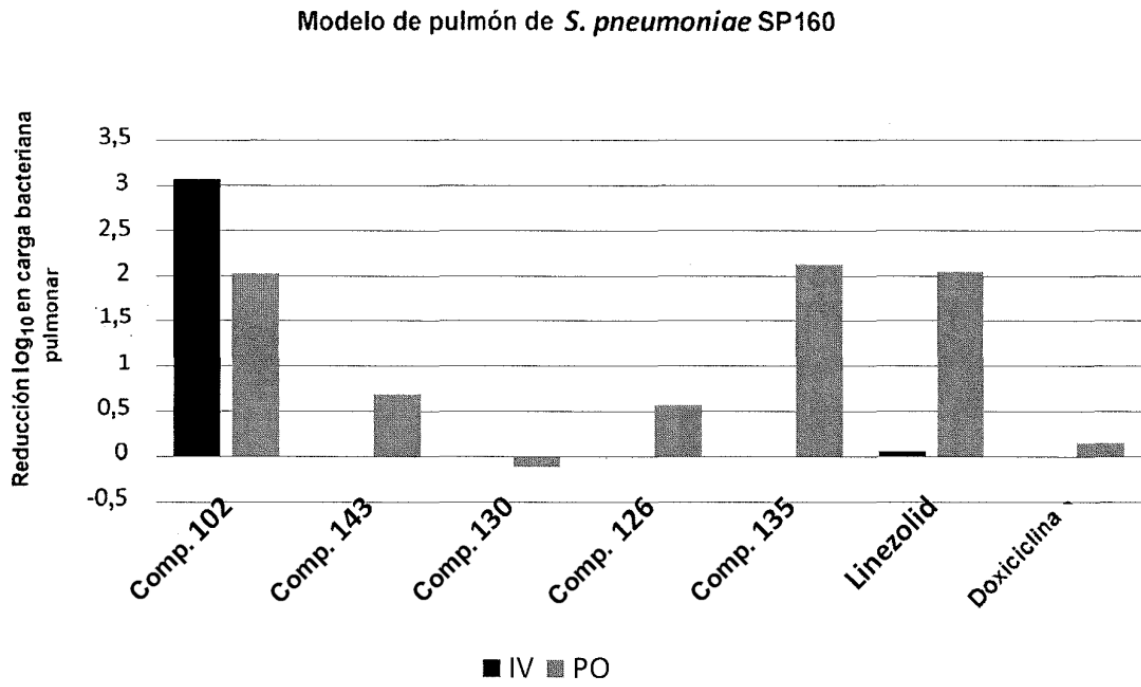


FIG. 1

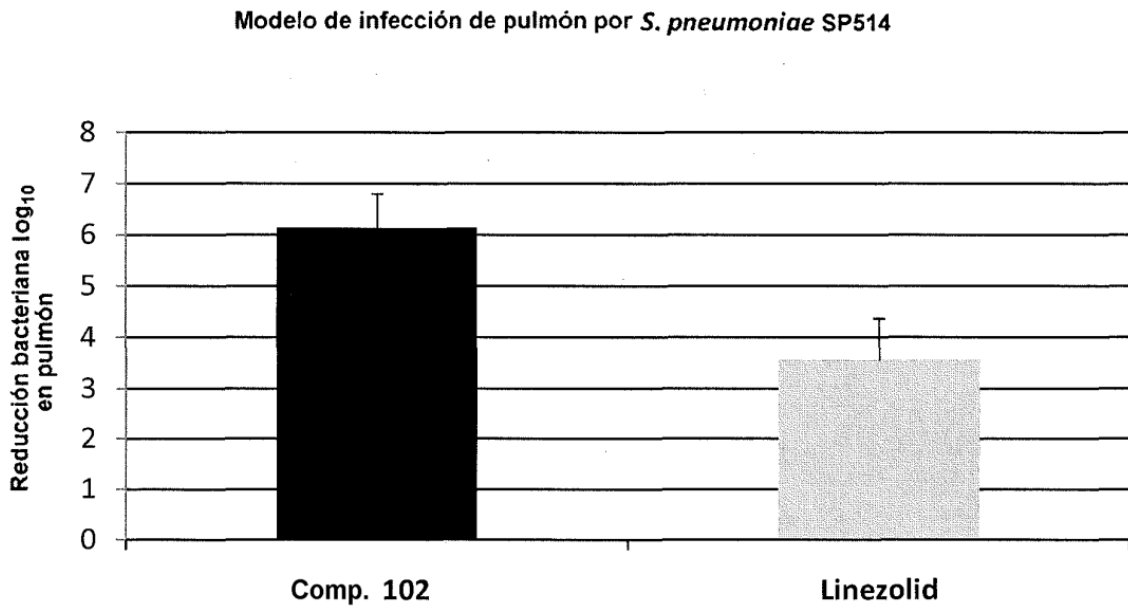


FIG. 2

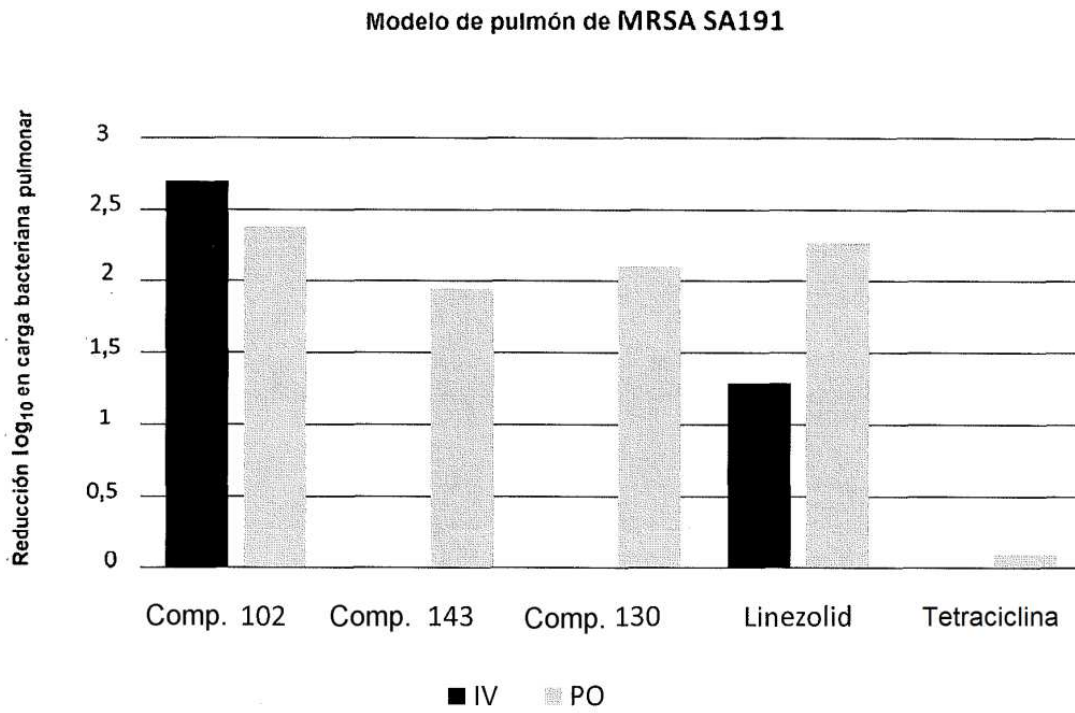


FIG. 3

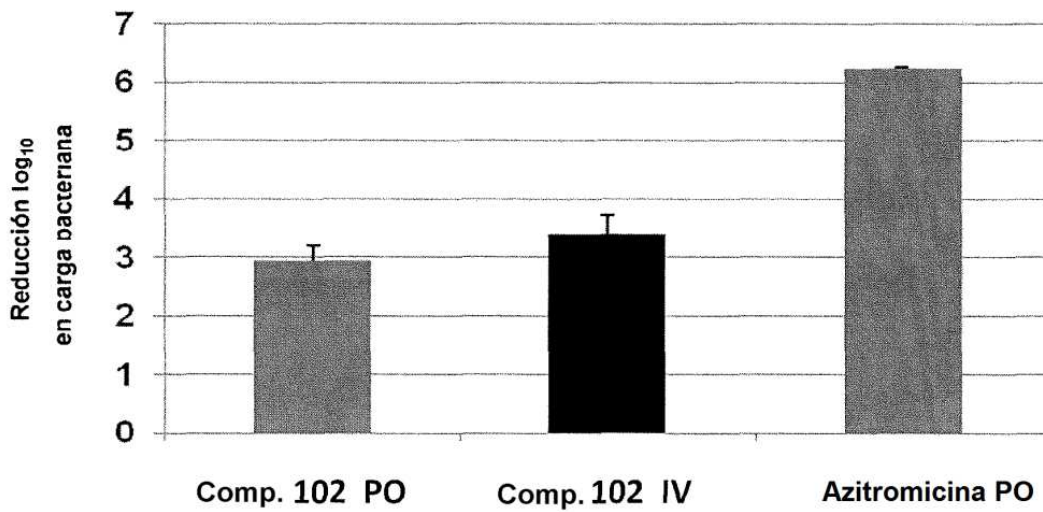


FIG. 4