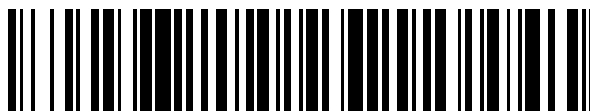


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 625 456**

51 Int. Cl.:

C07D 471/18 (2006.01)

C07D 498/22 (2006.01)

C07D 498/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.03.2014 PCT/EP2014/056270**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.10.2014 WO14154859**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.03.2014 E 14717689 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.02.2017 EP 2978429**

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

30 Prioridad:

29.03.2013 EP 13161865

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

19.07.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 625 456 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

Desazapurinonas macrocíclicas para el tratamiento de infecciones víricas

Esta invención se refiere a derivados de desazapurinonas macrocíclicas, a procedimientos para su preparación, a composiciones farmacéuticas, y a su uso en el tratamiento de infecciones víricas.

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

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

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

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

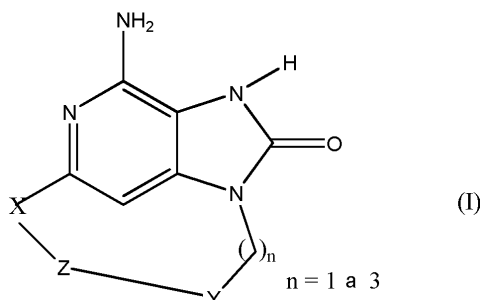
25 Sin embargo, existe una fuerte necesidad de nuevos moduladores del receptor tipo Toll que tengan selectividad preferida, mayor potencia, mayor estabilidad metabólica y un perfil mejorado de seguridad en comparación con los compuestos de la técnica anterior.

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

35 El documento US 2005/0054590 enseña la administración de ligandos y profármacos de TLR7 para el tratamiento del virus de la hepatitis C.

40 IFN-alfa también se da en combinación con otros fármacos en el tratamiento de ciertos tipos de cáncer (Eur. J. Cancer 46, 2849-57, y Cancer Res. 1992, 52, 1056). Los agonistas de TLR 7/8 también son de interés como adyuvantes de vacuna a causa de su capacidad para inducir una pronunciada respuesta de Th1 (Hum. Vaccines 2010, 6, 322-335, y Hum. Vaccines 2009, 5, 381-394).

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



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

X es oxígeno, nitrógeno, o azufre

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

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

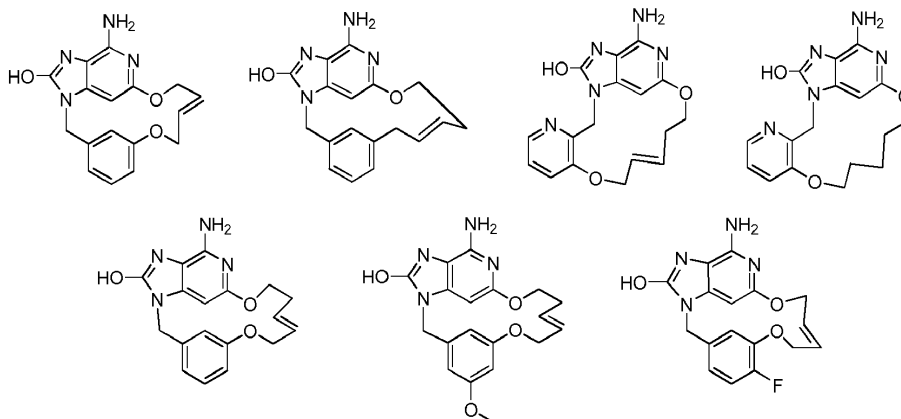
o Z representa alquil C₁₋₆-NH-C(O)-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-NH- o alquil C₁₋₆-NH-C(O)-alquil C₁₋₆-O-;

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

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

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

15 Los compuestos preferidos que tienen una de las siguientes fórmulas según la invención se seleccionaron del grupo de:



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

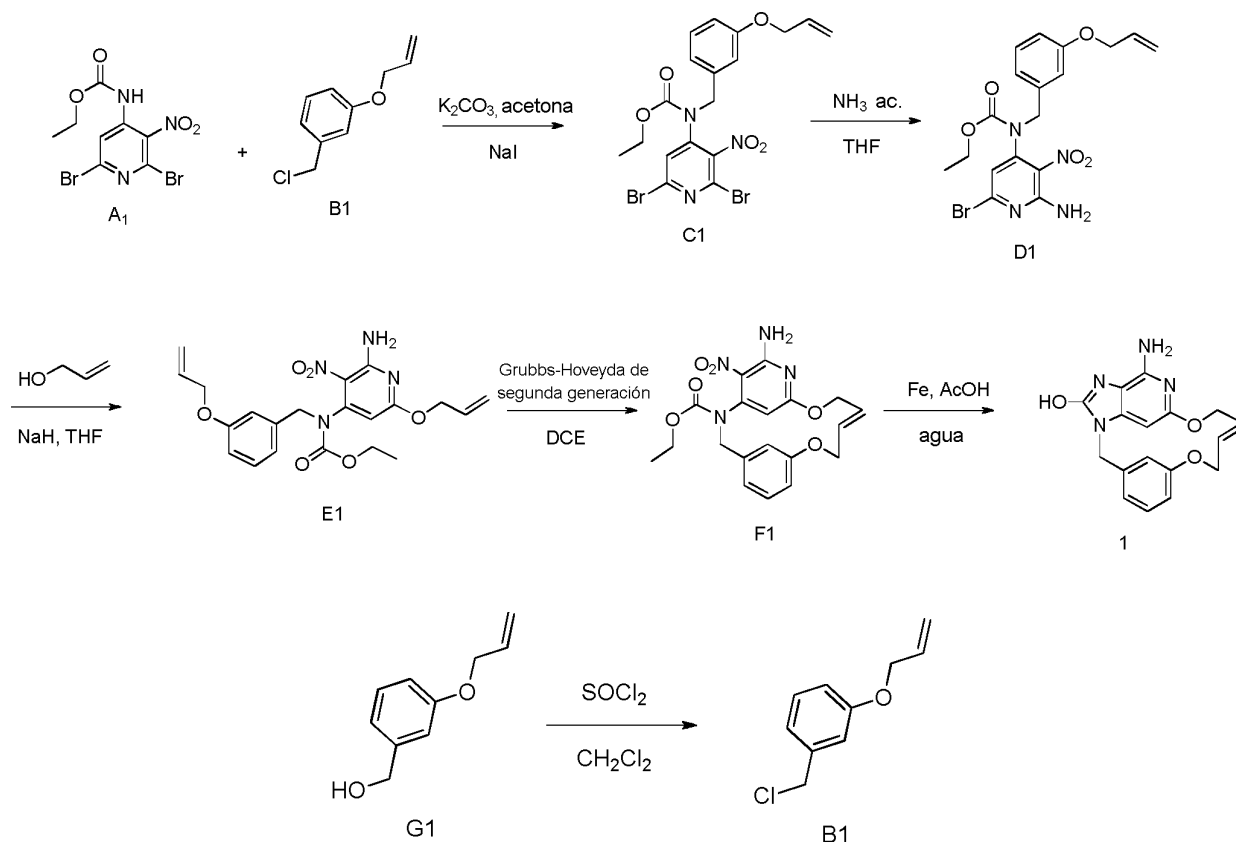
15 Los compuestos de la presente invención o cualquier subgrupo de los mismos pueden formularse en diversas formas farmacéuticas con fines de administración. Como composiciones apropiadas, pueden citarse todas las composiciones habitualmente empleadas para administrar de forma sistémica los fármacos.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

20 25 30 35 40 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente en forma de monodosis para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. Forma monodosis, como se usa en este documento, se refiere a unidades físicamente concretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario. Ejemplos de dichas formas monodosis son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvo, obleas, supositorios, disoluciones o suspensiones inyectables, y similares, y múltiples segregados de los mismos.

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

50 55 60 La dosificación exacta y frecuencia de administración dependen del compuesto de fórmula (I) particular usado, la afección particular que se esté tratando, la gravedad de la afección que se esté tratando, la edad, peso y estado físico general del paciente particular, así como de otra medicación que pueda estar tomando el individuo, como es bien sabido por los expertos en la técnica. Además, es evidente que la cantidad eficaz puede disminuirse o aumentarse dependiendo de la respuesta del sujeto tratado y/o dependiendo de la evaluación del médico que prescribe los compuestos de la presente invención. Los intervalos de cantidad eficaz mencionados anteriormente son, por lo tanto, solamente directrices y no pretenden limitar el alcance o uso de la invención en ninguna medida.

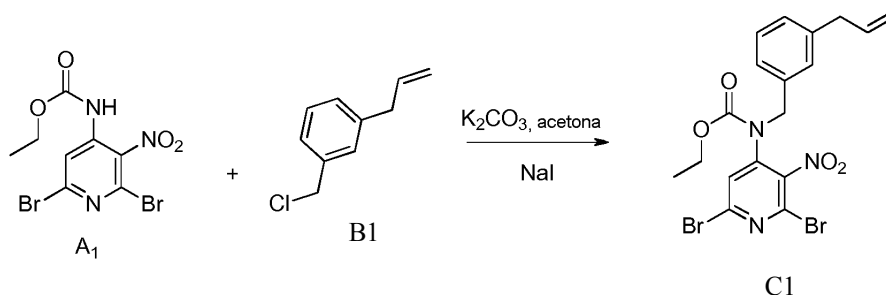
Esquema global en la preparación de productos finales: método 1



Síntesis del intermedio B1

- 5 Se añadió gota a gota $SOCl_2$ (80 ml; 1,11 moles) a una mezcla de **G1** (19,1 g; 111 mmoles) en CH_2Cl_2 (230 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 16 h. El disolvente se evaporó, y el residuo se solubilizó en CH_2Cl_2 y se trató con una disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta pH básico. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (dos veces). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a vacío para dar 20,1 g de un aceite marrón. El compuesto bruto se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

10

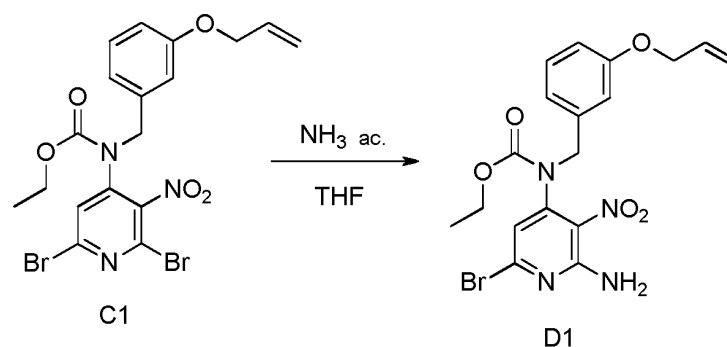


Síntesis del intermedio C1

La reacción se llevó a cabo en dos lotes en paralelo (13,6 mmoles y 27,1 mmoles de **A1**).

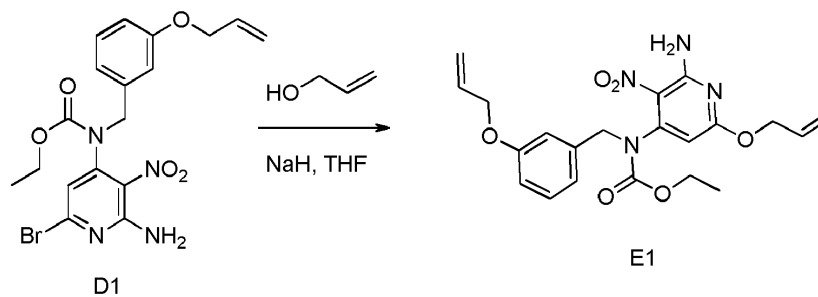
15

A una disolución de **A1** (5,0 g; 13,6 mmoles) y K_2CO_3 (3,75 g; 27,1 mmoles) en acetona (100 ml) se añadieron **B1** (4,46 g; 24,4 mmoles) y NaI (2,23 g; 14,9 mmoles) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró, y el filtrado se evaporó a vacío para dar un aceite marrón. Los dos lotes se combinaron y se purificaron mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 220 g Grace, gradiente de fase móvil: CH_2Cl_2 /EtOAc desde 100/0 hasta 80/20). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 18,6 g de intermedio **C1** (89% de rendimiento).



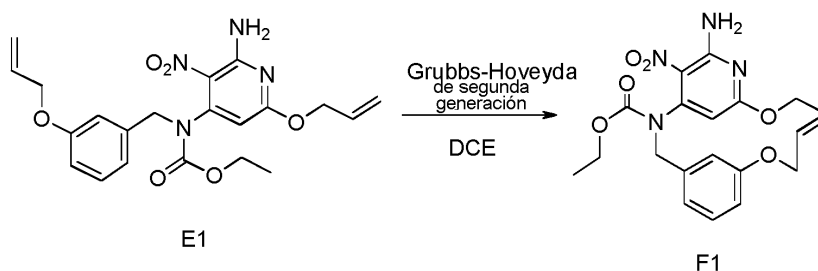
Síntesis del intermedio D1

- 5 A una disolución de C1 (18,6 g; 36,1 mmoles) en THF (300 ml) se añadió una disolución acuosa de NH₃ (30%) (290 ml) a rt, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se recogió con EtOAc y con disolución saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 16,7 g de un aceite amarillo naranja. El bruto se secó a alto vacío para dar 16,5 g de un sólido amarillo naranja pegajoso, que se usó directamente en la etapa siguiente.



Síntesis del intermedio E1

- 10 Se añadió NaH (60% en aceite) (1,75 g; 43,7 mmoles) en porciones a alcohol alílico (50 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de D1 (5 g; 11,1 mmoles) en THF (124 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó entonces a rt durante 1 h y se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se añadieron EtOAc y disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (una vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 120 g Grace, inyección líquida, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50) para dar 4,04 g de intermedio E1 como un aceite amarillo (79% de rendimiento).
- 15



Síntesis del intermedio F1

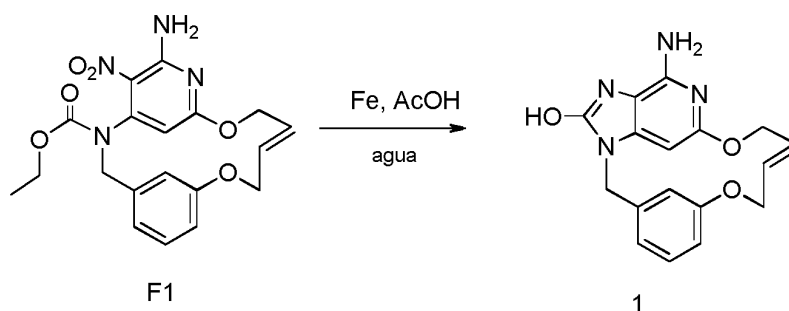
- 20 La reacción se llevó a cabo en 2 lotes de 850 mg y 2 lotes de 1 g de E1.

Aquí está el procedimiento para un lote de 850 mg:

- 25 En un matraz Schlenk, una disolución de E1 (0,85 g; 1,98 mmoles) y clordiciclohexilborano (disolución 1M en hexano) (400 μl; 400 μmoles) en dicloroetano (570 ml) se agitó a 80°C bajo una atmósfera de N₂ durante 1 h. Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2^a generación (124 mg; 198 μmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. La mezcla se desgasificó burbujeando N₂ durante 10 min., y se añadieron más catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2^a generación (124 mg; 198 μmoles) y clordiciclohexilborano (disolución 1M en hexano) (400 μl; 400 μmoles). La mezcla se agitó a 120°C durante 20 h.

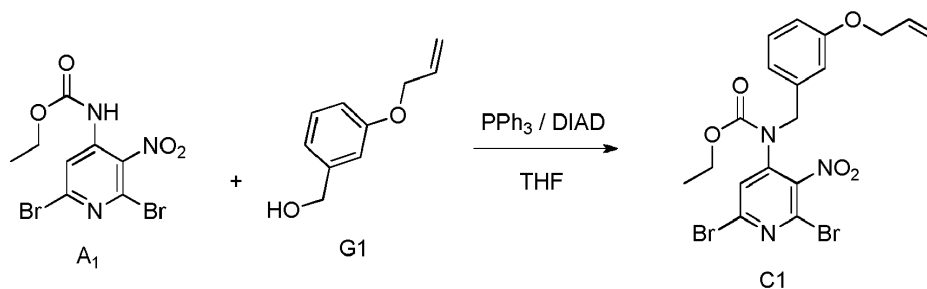
Los 2 lotes se mezclaron, y se añadió un depurador de rutenio (DMT SiliaBond de SiliCycle) (10,4 g; 6,35 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo marrón.

5 El residuo se combinó con el residuo obtenido de los dos lotes de 1 g de E1. El residuo marrón resultante se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 0/100) para dar 1,19 g de un sólido marrón. El sólido marrón se purificó adicionalmente mediante LC preparativa (fase estacionaria: sílice irregular no enlazada y no derivatizada 40 g, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 90/10 hasta 80/20) para dar 705 mg de un sólido amarillo. El sólido amarillo se purificó adicionalmente mediante SFC aquiral (fase estacionaria: amino 6 μm 150 x 21,2 mm), fase móvil: gradiente desde 85% de CO_2 , 15% de MeOH hasta 65% de CO_2 , 35% de MeOH) para dar 660 mg de intermedio F1 como un sólido amarillo (19% de rendimiento, isómero E).



Síntesis del compuesto final 1

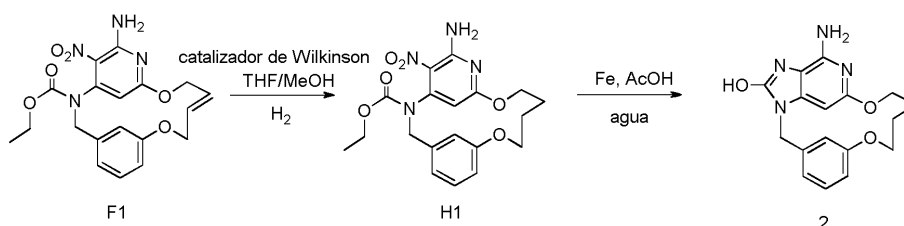
15 Una mezcla de F1 (570 mg; 1,42 mmoles) y hierro (795 mg; 14,2 mmoles) en AcOH (21 ml) y agua (4,2 ml) se agitó a 50°C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se añadió DMF, la mezcla se sometió a ultrasonidos, se calentó y se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se enjuagó con DMF caliente. Se añadió un depurador de hierro (imidazol SiliaBond de SiliCycle) (25,4 g; 29,5 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, la celita se enjuagó con DMF, y el filtrado se concentró a vacío para dar 620 mg de un sólido marrón. El bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 30 g Merck, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ac. 98/2/0,2 hasta 85/15/1,5) para dar 360 mg del compuesto final 1 como un sólido blancuzco (75% de rendimiento).



Síntesis alternativa del intermedio C1

25 A 0°C, se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (3,0 ml, 15,0 mmoles) gota a gota a una mezcla de A1 (3,70 g, 10,028 mmoles), G1 (1,98 g, 12,0 mmoles) y PPh_3 (3,94 g, 15,0 mmoles) en THF (70 ml). La mezcla se agitó a rt durante 12 h. Se añadieron EtOAc y agua. Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó. El bruto se purificó mediante LC preparativa sobre (SiOH irregular 20-45 μm 450 g de Matrex), fase móvil (85% de heptano, 15% de AcOEt) para dar 4,5 g de intermedio C1 (87% de rendimiento).

30 Esquema global en la preparación de productos finales: método 2



Síntesis del intermedio H1

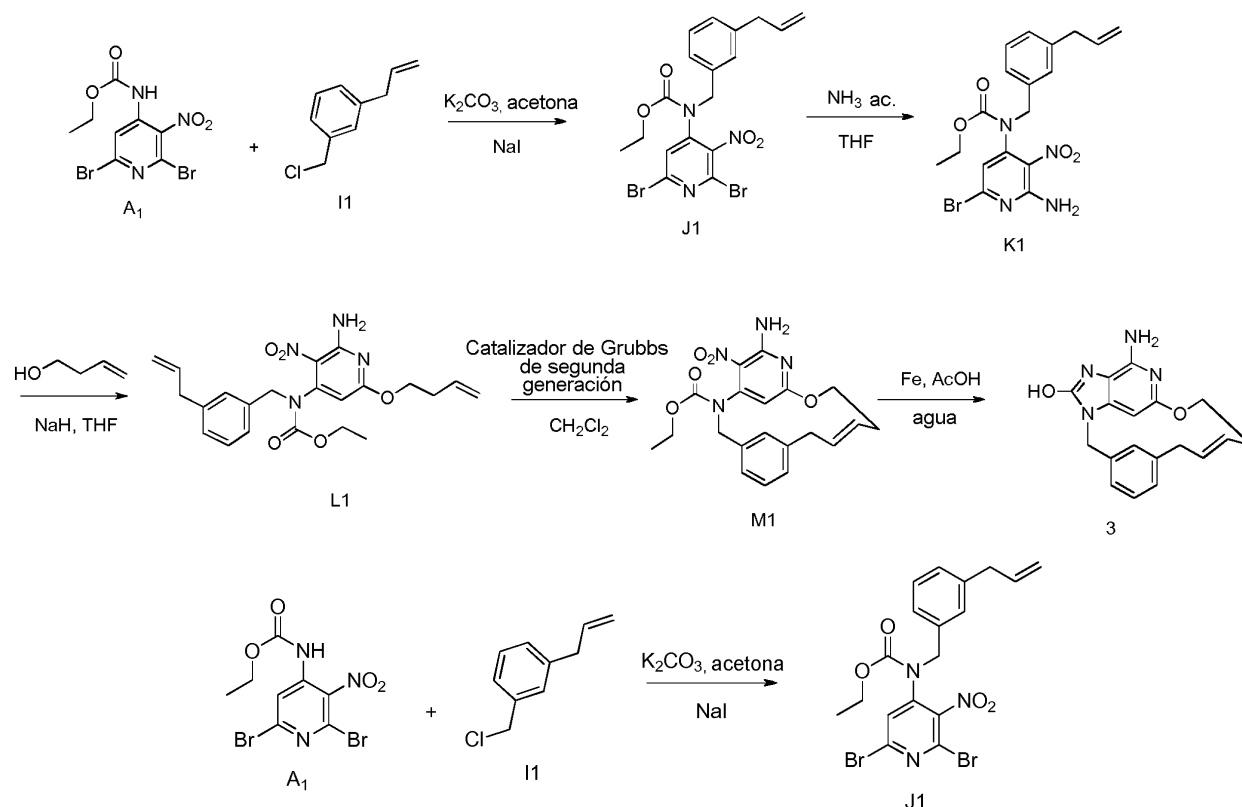
Se añadió catalizador de Wilkinson (44 mg; 47,5 μ moles) a una disolución de F1 (190 mg; 475 μ moles) en THF/MeOH (50/50) (50 ml) purgada burbujeando N_2 durante 15 min. La mezcla se hidrogenó (8 bares) a rt durante 16 h. La mezcla se purgó durante 15 min., y se añadió más catalizador de Wilkinson (44 mg; 47,5 μ moles). La mezcla de reacción se hidrogenó (8 bares) a rt durante 4 h. La mezcla se concentró a vacío para dar un aceite marrón. El aceite se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 12 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde CH_2Cl_2 /EtOAc 100/0 hasta 80/20) para dar 150 mg de intermedio H1 como un sólido amarillo (79% de rendimiento).

5

Síntesis del compuesto final 2

10 El Compuesto 2 se obtuvo usando el procedimiento para preparar el compuesto 1 (54 mg, 44% de rendimiento).

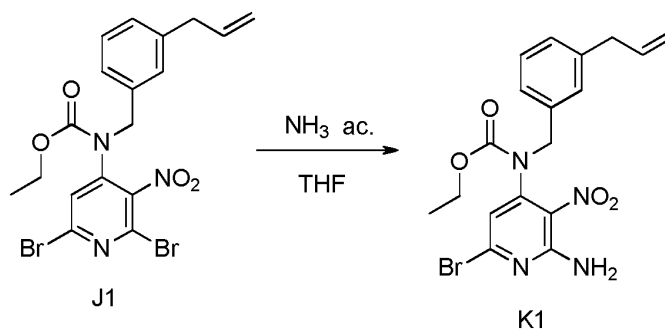
Esquema global para la preparación de productos finales: método 3



Síntesis del intermedio J1

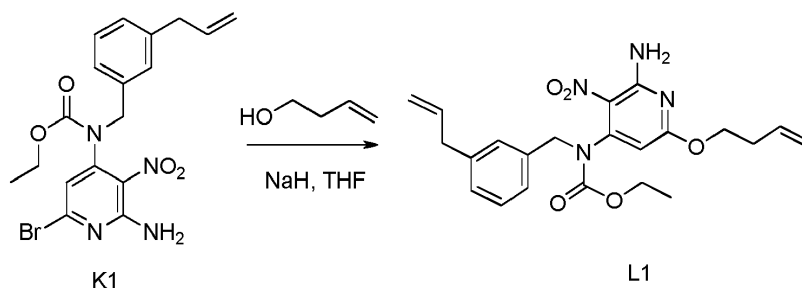
15 Se añadió I1 (5,9 g; 35,6 mmoles) a una disolución de A1 (7,3 g; 19,8 mmoles), K_2CO_3 (5,5 g; 39,6 mmoles) y NaI (3,3 g; 21,8 mmoles) en acetona (145 ml). La mezcla se agitó a rt durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para dar un sólido naranja. El residuo se recogió en CH_2Cl_2 . El precipitado se filtró, y el filtrado se concentró a vacío para dar 13 g de un aceite amarillo. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 300 g Interchim, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 80/20). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 7,1 g de intermedio J1 (72% de rendimiento) como un aceite amarillo.

20



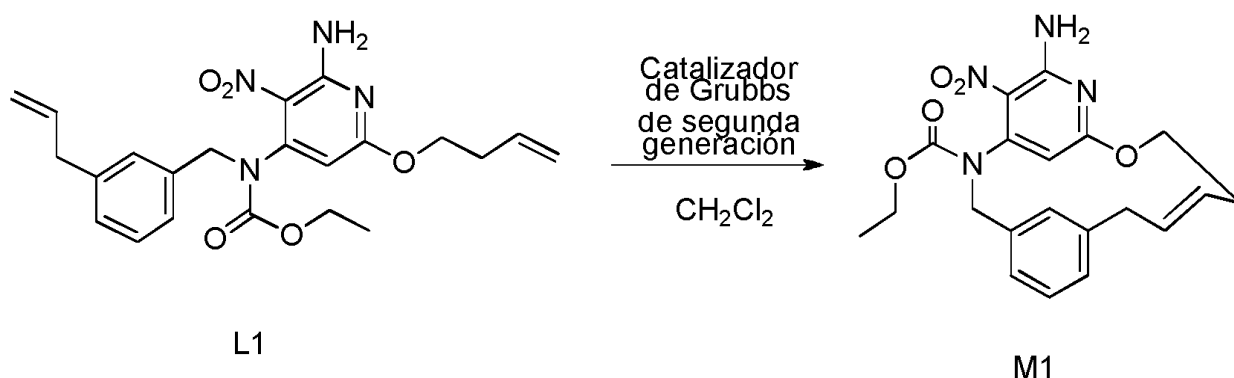
Síntesis del intermedio K1

5 En un matraz Schlenk, una disolución de J1 (7,1 g; 14,2 mmoles) en THF (130 ml) y una disolución acuosa de NH₃ (30%) (130 ml) se agitaron a rt durante 16 h. La mezcla se recogió con EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 6,4 g de un aceite amarillo (100% de rendimiento).



Síntesis del intermedio L1

10 Se añadió en porciones NaH (2,2 g; 54,2 mmoles) a rt y en una atmósfera de N₂ a 3-buten-1-ol (76 ml). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de K1 (5,9 g; 13,6 mmoles) en THF (150 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 1 h. La mezcla se vertió en una disolución saturada acuosa de NH₄Cl. Se añadieron EtOAc y disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron. Las capas orgánicas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para dar un residuo amarillo que se destiló azeotrópicamente con tolueno (una vez) para dar 6,6 g de un aceite amarillo. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 220 g Grace, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 4,46 g de intermedio L1 (77% de rendimiento) como un aceite amarillo.



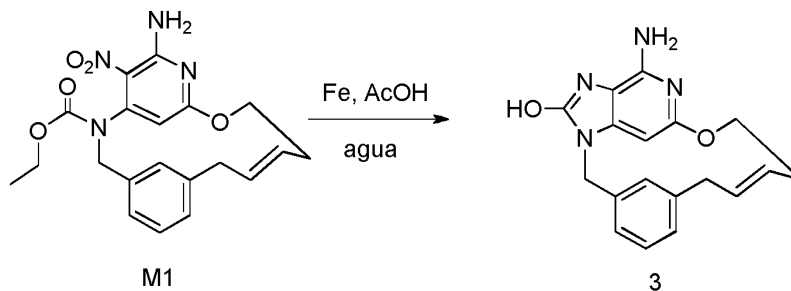
Síntesis del intermedio M1

20 La reacción se llevó a cabo en 2 lotes.

Procedimiento típico para un lote:

25 Una disolución de L1 (2,45 g; 5,75 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (1,7 l) se desgasificó burbujeando N₂ durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (488 mg; 574 μmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 72 h. Se añadió DMT SiliaBond (7,66 g; 4,59 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Los 2 lotes se combinaron y se filtraron a través de celita. El filtrado se concentró a vacío para dar un sólido

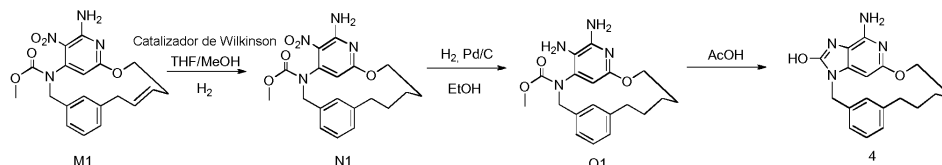
- 5 negro. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 150 g Merck, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 230 mg de fracción 1 y 2,3 g de fracción 2. La fracción 2 se volvió a purificar mediante LC preparativa (fase estacionaria: irregular SiOH 40 μm 120 g, fase móvil: heptano/ CH_2Cl_2 /MeOH 55/43/2). El compuesto aislado se combinó con fracción 1 y se purificó mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Chiralpak IC 5 μm 250 x 20 mm, fase móvil: 70% de CO_2 , 30% de iPrOH) para dar 1,51 g de intermedio M1 (33% de rendimiento, isómero E) como un sólido amarillo.



Síntesis del compuesto final 3

- 10 Se añadió hierro (631 mg; 11,3 mmoles) a una disolución de M1 (750 mg; 1,88 mmoles) en AcOH (150 ml) y agua (25 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió hierro (315 mg; 5,65 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 h. Se añadió hierro (315 mg; 5,65 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 4 h. Se añadió hierro (315 mg; 5,65 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se añadió DMF, la mezcla se filtró a través de celita, y la celita se enjuagó con DMF caliente. Se añadió imidazol
- 15 SiliaBond (48,7 g; 56,5 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, la celita se enjuagó con DMF, y el filtrado se concentró a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 25 g Merck, gradiente de fase móvil: desde CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_3 ac. 98/2/0,2 hasta 85/15/1,5) para dar 2 fracciones. La fracción 1 se recogió con EtOH y se filtró para dar la fracción 3, y la fracción 2 se recogió con MeCN y se filtró para dar la fracción 4. Las fracciones 3 y 4 se combinaron en EtOH, se filtraron y se secaron a vacío para dar 199 mg de compuesto final 3 (33% de rendimiento).
- 20

Esquema global para la preparación de productos finales: método 4



Síntesis del intermedio N1

- 25 Se añadió catalizador de Wilkinson (46 mg; 50,2 μmoles) a una disolución de M1 (200 mg; 502 μmoles) en THF/MeOH (50/50) (50 ml) purgada burbujeando N_2 durante 15 min. La mezcla se hidrogenó (7 bares) a rt durante 20 h. La mezcla se purgó burbujeando N_2 durante 15 min., se añadió más catalizador de Wilkinson (46 mg; 50,2 μmoles), y la mezcla de reacción se hidrogenó (7 bares) a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un aceite verde. El aceite se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 25 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 70/30) para dar 130 mg de intermedio N1 como un sólido amarillo (66% de rendimiento).
- 30

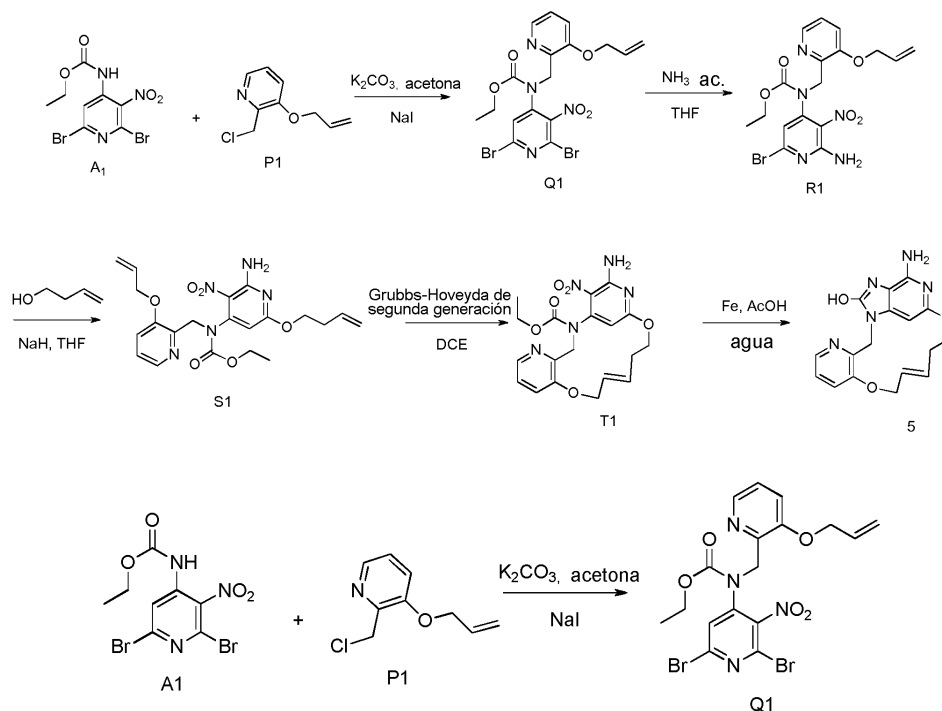
Síntesis del intermedio O1

- 35 En una vasija de presión reactor, se hidrogenó N1 (110 mg; 275 μmoles) en EtOH (5 ml) con Pd/C (10%) (30 mg; 28,5 μmoles) como catalizador a 40°C (3 bares) durante 6 h. El catalizador se eliminó mediante filtración sobre celita, la celita se lavó con EtOH, y el filtrado se evaporó a vacío para dar 100 mg de un residuo amarillo (98% de rendimiento). El intermedio O1 se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

Síntesis del compuesto final 4

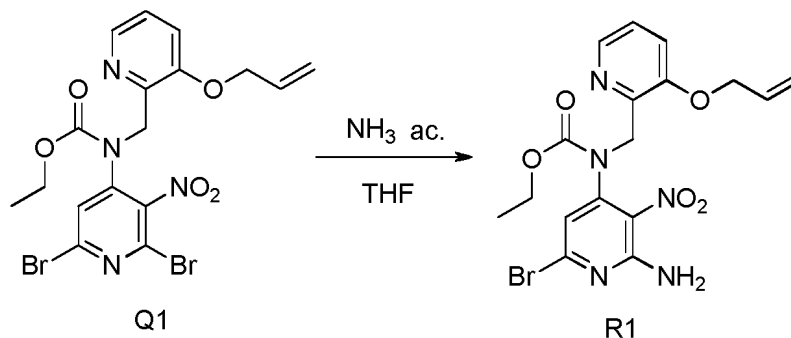
- 40 En un tubo cerrado herméticamente, se agitó O1 (100 mg; 270 μmoles) en ácido acético puro (5 ml) a rt durante 90 min. El disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo amarillo. El residuo se recogió con CH_2Cl_2 , y el disolvente se eliminó a presión reducida (dos veces) para dar 87 mg de un sólido amarillo verde. El sólido se destiló azeotrópicamente con tolueno (cuatro veces), y después se trituró y se sometió a ultrasonidos en Et_2O . La mezcla se separó por filtración (frita de vidrio n° 5) para dar 75 mg de compuesto final 4 (77% de rendimiento, sal de acetato).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 5



Síntesis del intermedio Q1

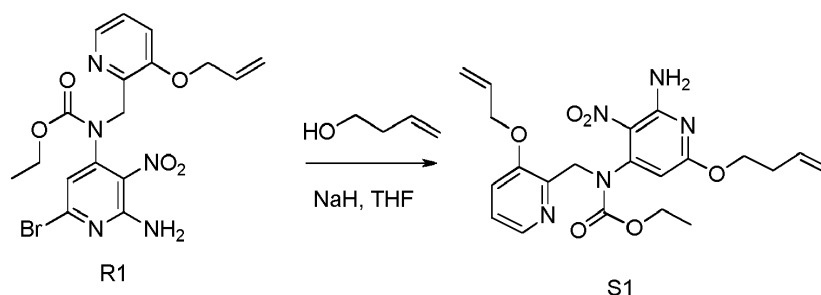
5 A una disolución de A1 (3,52 g; 9,54 mmoles) y K_2CO_3 (2,64 g; 19,1 mmoles) en acetona (80 ml) se añadió P1 (1,93 g; 10,5 mmoles) y NaI (1,57 g; 10,5 mmoles) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 16 h, se añadió más P1 (1,5 g; 8,17 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para dar un residuo negro. El residuo se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50) para dar 3,28 g de intermedio Q1 como un aceite naranja (67% de rendimiento).



10

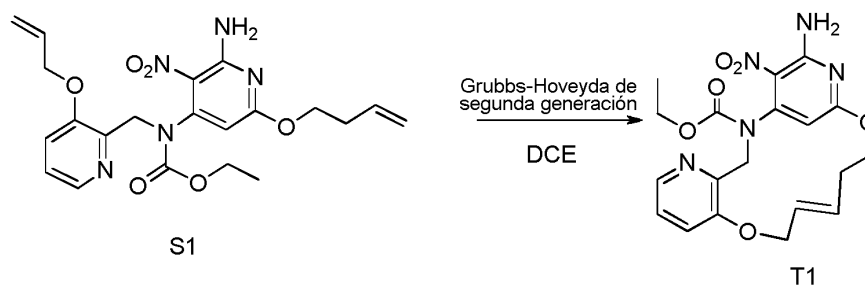
Síntesis del intermedio R1

15 En un matraz Schlenk, a una disolución de Q1 (3,28 g; 6,36 mmoles) en THF (52 ml), se añadió una disolución acuosa de NH_3 (30%) (52 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 26 h, y se añadió más disolución acuosa de NH_3 (10 ml), y la mezcla se agitó a rt durante 4 h. La mezcla se recogió con EtOAc y con disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 2,74 g de intermedio R1 como un aceite amarillo (87% de rendimiento).



Síntesis del intermedio S1

Se añadió en porciones NaH (60% en aceite) (888 mg; 22,2 mmoles) a 3-buten-1-ol (30 ml; 354 mmoles) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de R1 (2,74 g; 5,63 mmoles) en THF (62 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó a rt durante 1 h y se vertió en disolución acuosa saturada de NH₄Cl. Se añadieron EtOAc y disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (una vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El aceite se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 80 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 20/80) para dar 1,06 g de intermedio S1 como un residuo amarillo (42% de rendimiento).



Síntesis del intermedio T1

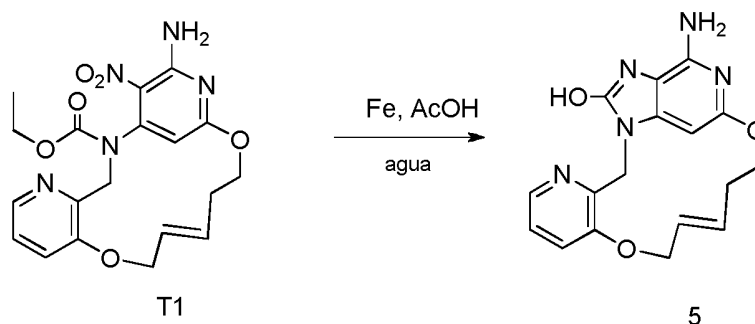
La reacción se llevó a cabo en dos lotes de 480 mg de intermedio S1.

Aquí se da a conocer el procedimiento para un lote:

En un matraz schlenck, se agitó a 80°C y en una atmósfera de N₂ durante 1 h una disolución de S1 (480 mg; 1,08 mmoles) y clorodiclohexilborano (1M en hexano) (216 μl; 216 μmoles) en dicloroetano seco (300 ml). Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2^a generación (68 mg; 108 μmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 2 h.

Los dos lotes se mezclaron, se añadió SiliaBond DMT (2,84 g; 1,73 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 20 h.

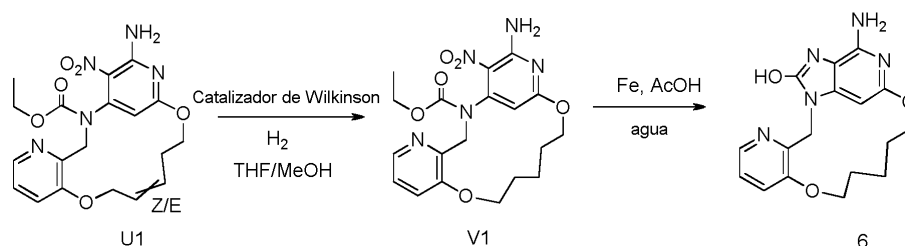
La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, la celita se lavó con EtOAc, y el filtrado se evaporó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 40 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: CH₂Cl₂/EtOAc desde 100/0 hasta 20/80) para dar 610 mg de un residuo amarillo (mezcla de isómeros E y Z, intermedio U1). Se purificaron 310 mg de intermedio U1 mediante fase inversa (fase estacionaria: Nucleodur-Sphinx rp 5 μm 21 x 150 mm, fase móvil: gradiente desde 70% de ácido fórmico al 0,1%, 30% de MeCN hasta 0% de ácido fórmico al 0,1%, 100% de MeCN) para dar 195 mg de intermedio T1 (isómero E) como un sólido amarillo (22% de rendimiento).



Síntesis del compuesto final 5

Una mezcla de T1 (160 mg; 385 μ moles) y hierro (129 mg; 2,31 mmoles) en ácido acético (21 ml) y agua (2,4 ml) se agitó a 80°C durante 7 h. Se añadió más hierro (129 mg; 2,31 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió más hierro (129 mg; 2,31 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 h. La mezcla se concentró a vacío para dar un residuo. El residuo se diluyó en DMF y se filtró a través de una almohadilla de celita. Se añadió imidazol SiliaBond (12,7 g; 14,7 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita y el filtrado se evaporó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido marrón se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 12 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ac. 97/3/0,3 hasta 80/20/2) para dar 65 mg de un sólido blancuzco. El sólido se purificó mediante fase inversa (fase estacionaria: X-Bridge-C18 5 μ m 30*150 mm, gradiente de fase móvil: desde H_2O (0,5% de NH_4CO_3)/MeOH 70/30 hasta 0/100) para dar 43 mg de compuesto final 5 como un sólido blanco (31% de rendimiento, isómero E).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 6



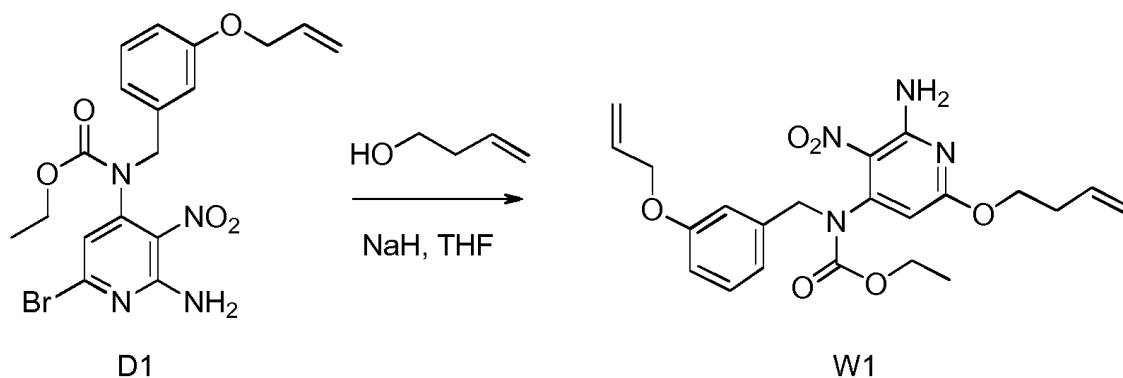
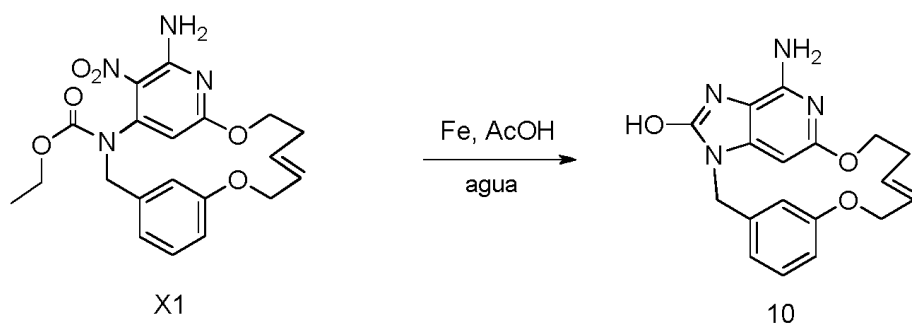
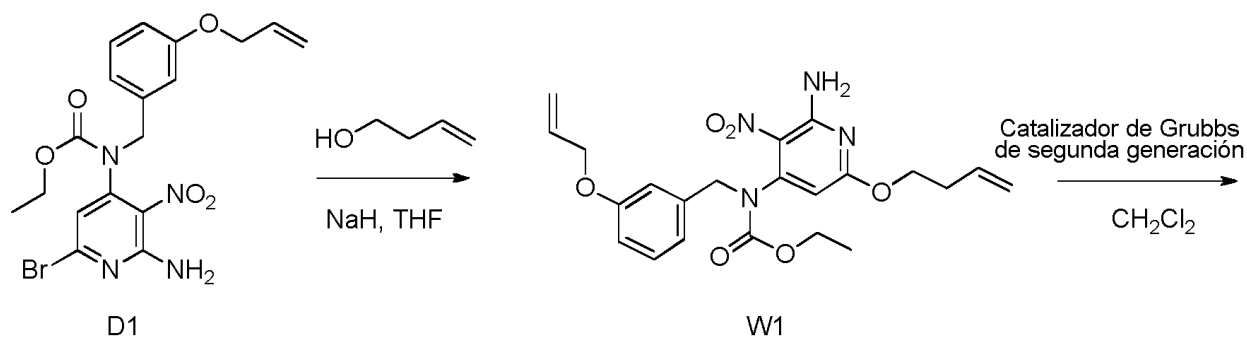
Síntesis del intermedio V1

Se añadió catalizador de Wilkinson (58 mg; 62,6 μ moles) a una disolución de U1 (mezcla Z/E, 260 mg; 626 μ moles) en THF/MeOH (50/50) (66 ml) purgada burbujando N_2 durante 15 min. La mezcla se hidrogenó (7 bares) a rt durante 16 h. Se añadió más catalizador de Wilkinson (58 mg; 62,6 μ moles), y la mezcla se hidrogenó (7 bares) a rt durante 6 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un sólido marrón. El sólido se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 25 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50) para dar 250 mg de intermedio V1 como un aceite amarillo (54% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final 6

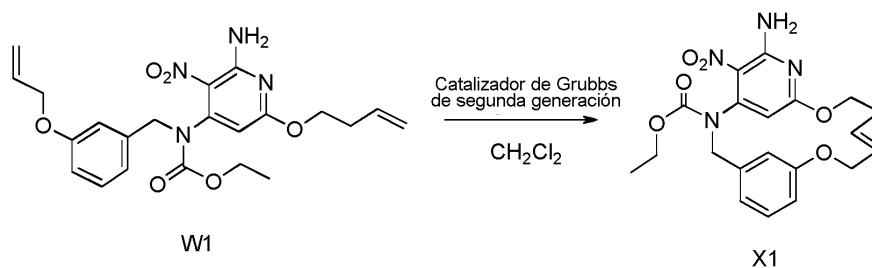
Una mezcla de V1 (238 mg; 359 μ moles) y hierro (120 mg; 2,16 mmoles) en ácido acético (20 ml) y agua (2,2 ml) se agitó a 80°C durante 6 h. Se añadió más hierro (120 mg; 2,16 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 h. Se añadió más hierro (120 mg; 2,16 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla se concentró a vacío para dar un residuo. El residuo se diluyó en DMF y se filtró a través de una almohadilla de celita. Se añadió imidazol SiliaBond (11,1 g; 12,9 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para dar un sólido marrón. El sólido se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μ m, 12 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ac. 97/3/0,3 hasta 80/20/2) para dar 32 mg de un sólido blancuzco. El sólido se recogió con agua, se trituró y se sometió a ultrasonidos. La suspensión resultante se separó por filtración (frita de vidrio n° 5) y se lavó con Et_2O (dos veces) para dar 19 mg de compuesto final 6 como un sólido blancuzco (15% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 7



Síntesis del intermedio W1

Se añadió NaH (60% en aceite) (2,1 g; 52,1 mmoles) en porciones a 3-buten-1-ol (74 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de D1 (5,97 g; 13,2 mmoles) en THF (150 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó entonces a rt durante 2 h 30 min. y se vertió en disolución saturada acuosa de NH₄Cl. Se añadieron EtOAc y disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (una vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 6,77 g de un aceite amarillo. El bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm, 120 g Grace, inyección líquida, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 100/0 hasta 50/50) para dar 5,12 g de intermedio W1 como un aceite amarillo (83% de rendimiento).



Síntesis del intermedio X1

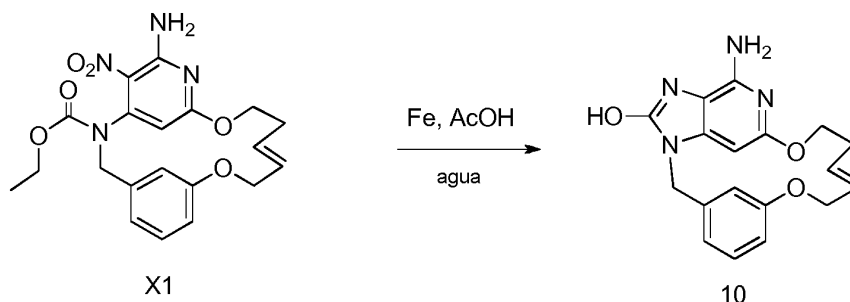
A una disolución de W1 (3 g; 6,78 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,3 l) desgasificada burbujando N₂ durante 15 min. se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (578 mg; 678 μmoles) a rt. La disolución se agitó a rt durante 20 h.

Se añadió DMT SiliaBond (8,89 g; 5,42 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 20 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un residuo marrón, que se combinó con otro lote (escala 0,226 mmoles). El residuo combinado se recogió con MeOH, se sometió a ultrasonidos y se calentó para dar un precipitado que se separó por filtración para dar 3,2 g de un sólido marrón. El

bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 220 g grace, inyección líquida, gradiente de fase móvil: desde CH₂Cl₂/EtOAc 100/0 hasta 50/50) para dar 1,7 g de fracción 1 como un sólido marrón pálido. La fracción 1 se recogió con MeOH, se sometió a ultrasonidos y se calentó para dar un precipitado que se separó por filtración para dar 820 mg de fracción 2 como un sólido marrón pálido.

El filtrado se concentró a vacío para dar 590 mg de fracción 3 como un residuo marrón (XI impuro). La fracción 2 se purificó mediante LC preparativa (fase estacionaria: sílice esférica no enlazada y no derivatizada 5 μ m 150 x 30,0 mm, gradiente de fase móvil: desde heptano/EtOAc 85/15 hasta 0/100) para dar 435 mg de intermedio X1 como un sólido amarillo (isómero E, 15% de rendimiento).

La fracción 3 se purificó con otro lote.

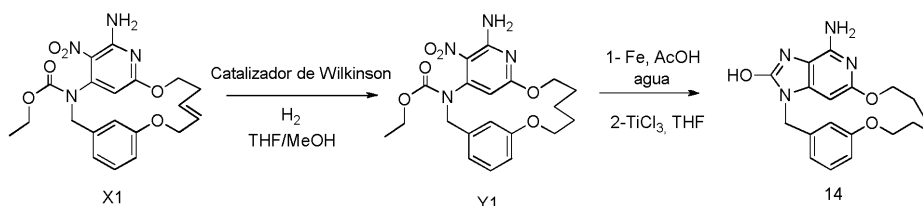


15 Síntesis del compuesto final 10

Una mezcla de X1 (430 mg; 1,04 mmoles) y hierro (579 mg; 10,4 mmoles) en ácido acético (43 ml) y agua (3 ml) se agitó a 50°C durante 4 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se añadió DMF. La mezcla se sometió a ultrasonidos, se calentó y se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se enjuagó con DMF caliente. Se añadió imidazol SiliaBond (17,9 g; 20,8 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de celita, la celita se enjuagó con DMF, y el filtrado se concentró a vacío para dar 670 mg de compuesto

bruto. El bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 25 g Merck, gradiente de fase móvil: desde CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ ac. 98/2/0,2 hasta 85/15/1,5) para dar un sólido blancuzco. El sólido se secó a 40°C a presión reducida durante 20 h para dar 295 mg de compuesto final 10 como un sólido blancuzco (84% de rendimiento).

25 Esquema global para la preparación de productos finales: método 8



Síntesis del intermedio Y1

Se añadió catalizador de Wilkinson (103 mg; 111 μ moles) a una disolución de X1 (230 mg; 0,555 mmoles) en THF/MeOH (50/50) (40 ml) purgada burbujeando N₂ durante 15 min. La mezcla se hidrogenó (8 bares) a rt durante

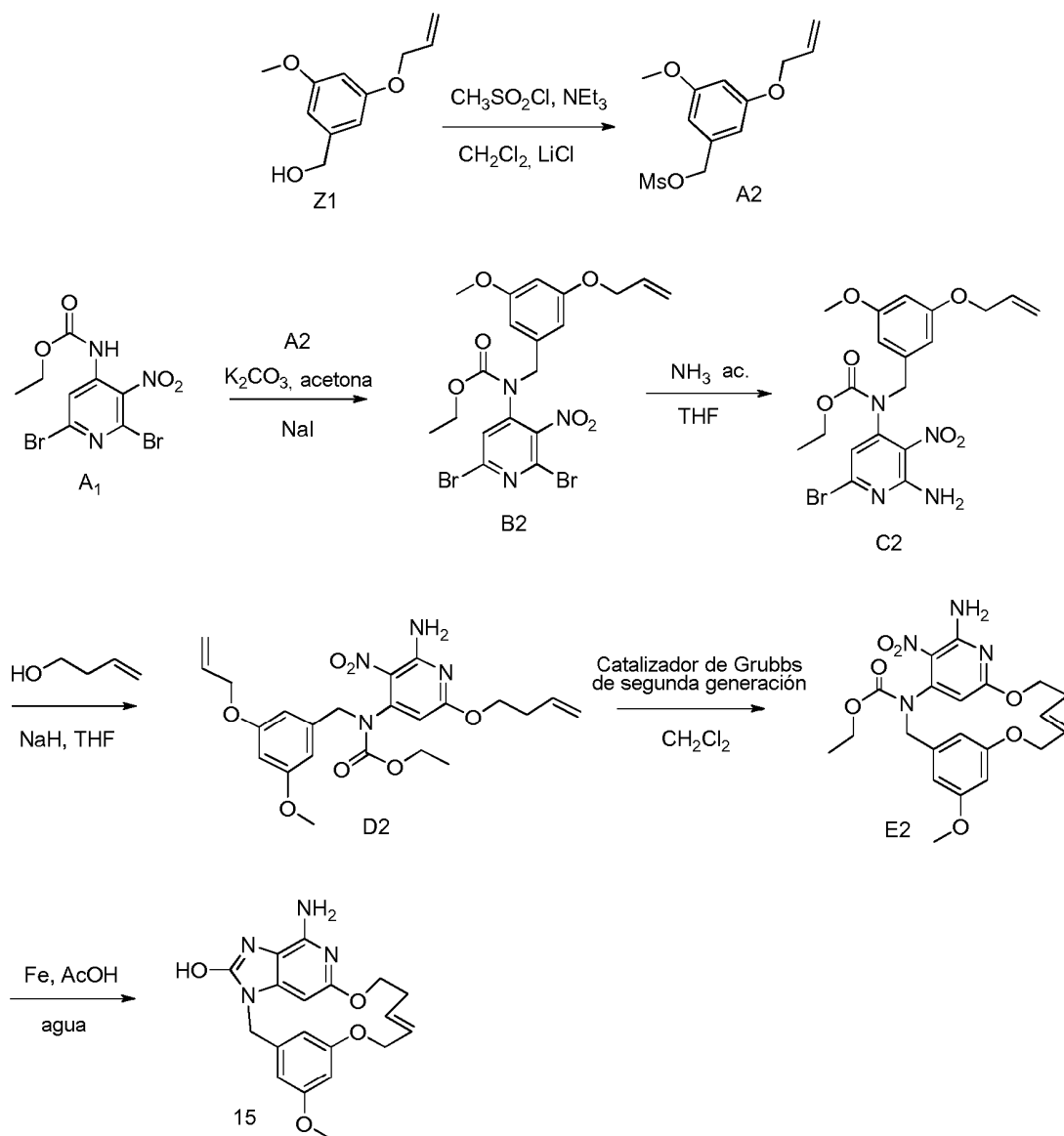
24 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío para dar un residuo marrón. El sólido se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μ m, 12 g Grace, carga seca, gradiente de fase móvil: desde CH₂Cl₂/EtOAc 100/0 hasta 90/10) para dar 55 mg de intermedio Y1 como un residuo amarillo (24% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final 14

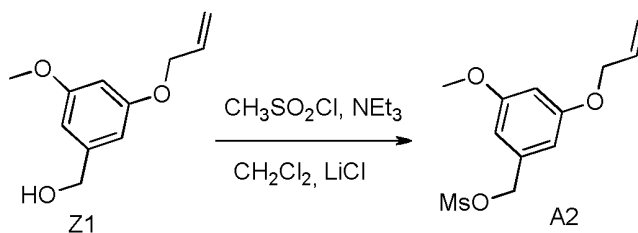
Una mezcla de Y1 (55 mg; 0,132 mmoles) y hierro (74 mg; 1,32 mmoles) en ácido acético (5,5 ml) y agua (0,4 ml) se agitó a 50°C durante 20 h. Se añadió más hierro (37 mg; 0,66 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 3 h. Se añadió más hierro (37 mg; 0,66 mmoles), y la mezcla se agitó a 50°C durante 20 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se enjuagó con ácido acético. Se añadió más hierro (74 mg; 1,32 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a 50°C durante 88 h. Se añadió más hierro (74 mg; 1,32 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a 80°C durante 24 h. La ciclación no se terminó. La mezcla se concentró a vacío para dar un sólido marrón.

5 Se añadió TiCl_3 (8,60 ml; 10,0 mmoles) gota a gota a una disolución del sólido marrón en C (19 ml). La mezcla se agitó a rt toda la noche. La mezcla se basificó mediante adición de K_2CO_3 en polvo a 0°C . La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con una disolución de AcOEt/MeOH (8:2). El filtrado se concentró a vacío. El sólido bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular, 15-40 μm , 10 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ac. 98/2/0,2 hasta 85/15/1,5). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 20 mg de compuesto final 14 (12% de rendimiento) como un sólido blancuzco.

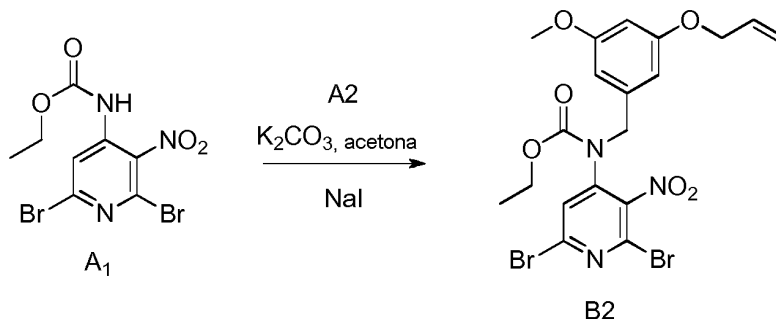
Esquema global para la preparación de productos finales: método 9



10 Síntesis del intermedio A2



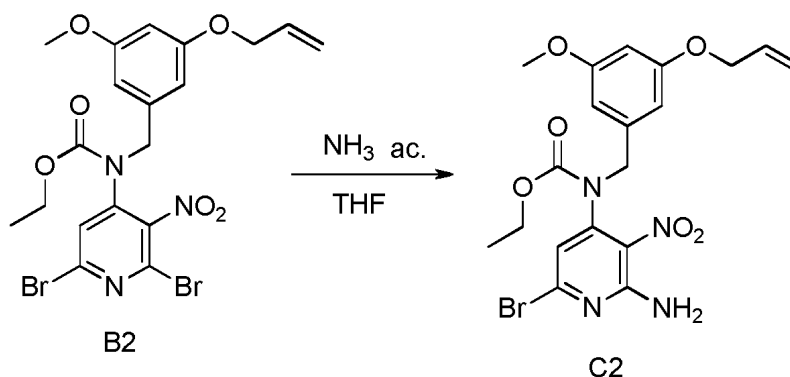
Se añadió cloruro de metanosulfonilo (8,4 ml; 108 mmoles) a una disolución de Z1 (14 g; 72,1 mmoles), NEt₃ (20 ml; 144 mmoles) y LiCl (4,6 g; 108 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (980 ml). La mezcla se agitó a rt durante 1 h 30. Se añadió agua, y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con agua (una vez), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 18,8 g de A2 (96%) como un aceite verde.



5

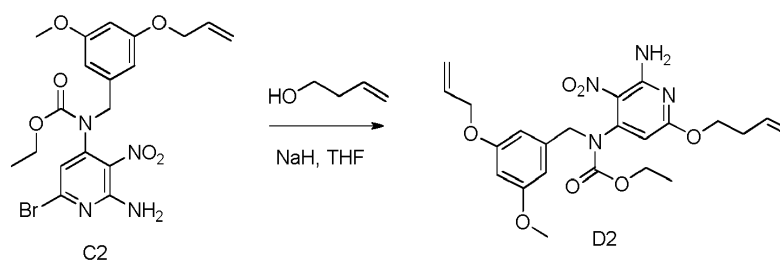
Síntesis del intermedio B2

El intermedio B2 se obtuvo usando el procedimiento descrito para el intermedio C1 (78% de rendimiento como un aceite amarillo).



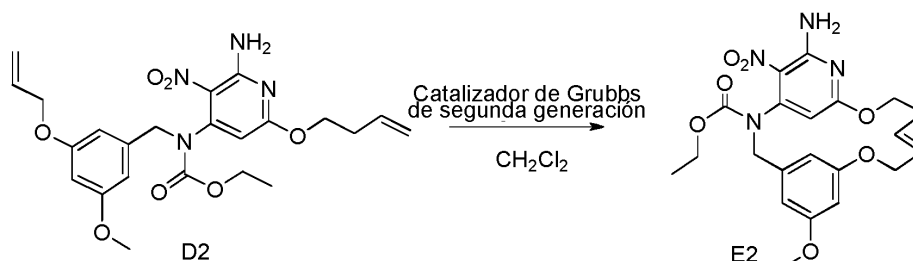
10 Síntesis del intermedio C2

El intermedio C2 se obtuvo usando el procedimiento descrito para el intermedio D1 (rendimiento cuantitativo como un aceite amarillo).



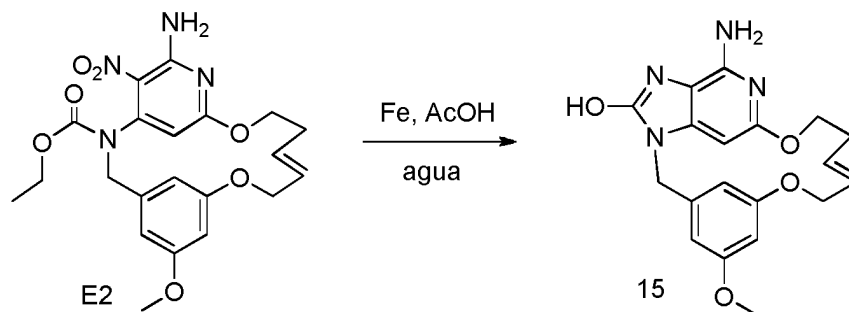
Síntesis del intermedio D2

15 El intermedio D2 se obtuvo usando el procedimiento descrito para el intermedio W1 (64% de rendimiento como un sólido amarillo).



Síntesis del intermedio E2

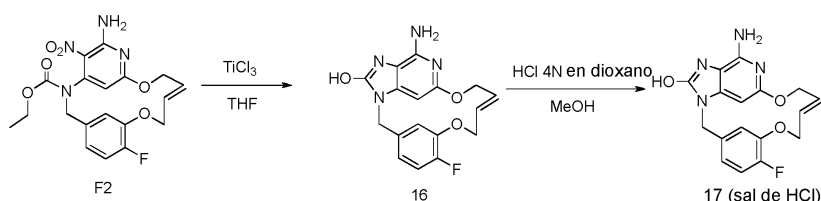
- 5 Una disolución de D2 (1 g; 2,12 mmoles) en CH_2Cl_2 (400 ml) se desgasificó burbujando N_2 durante 15 min. Se añadió catalizador de Grubbs de 2ª generación (181 mg; 212 μmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. Se añadió DMT Siliabond (2,78 g; 1,69 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró a vacío para dar 1,11 g de un aceite marrón. El bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 50 g Merck, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 100/0 hasta 90/10). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 386 mg de intermedio E2 (41%, isómero E (96,2%) + isómero Z (3,8%)) como una espuma amarilla.



Síntesis del compuesto final 15

- 10 Se añadió hierro (291 mg; 5,21 mmoles) a una disolución de E2 (386 mg; 0,869 mmoles) en ácido acético (36 ml) y agua (3 ml). La mezcla se agitó a 80°C durante 6 h. Se añadió hierro (146 mg; 2,61 mmoles), y la mezcla se agitó a 80°C durante 16 h. Se añadió hierro (146 mg; 2,61 mmoles) de nuevo, y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 h. La mezcla se concentró hasta sequedad. Se añadió DMF, la mezcla se filtró a través de celita, y la celita se enjuagó con DMF. Se añadió imidazol Siliabond (18 g; 20,9 mmoles) al filtrado, y la mezcla se agitó a rt durante 72 h. La mezcla se filtró a través de celita, la celita se enjuagó con DMF, y el filtrado se concentró a vacío para dar 428 mg de un sólido marrón. El sólido se recogió en CH_3CN conduciendo a precipitación. El precipitado se filtró para dar 267 mg de un sólido marrón. El sólido se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 10 g Merck, carga seca, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ ac. 95/5/0,5 hasta 85/15/1,5). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 124 mg de un sólido blancuzco. El sólido se purificó mediante fase inversa (fase estacionaria: Sunfire-C18 5 μm 19 x 150 mm, gradiente de fase móvil: desde $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (ácido fórmico al 0,1%) 5/95 hasta 50/50) para dar 72 mg de compuesto final 15 (23% de rendimiento) como un sólido blanco.

Esquema global en la preparación de productos finales: método 10



25 Síntesis del intermedio F2

El intermedio F2 se obtuvo con los procedimientos descritos para el intermedio F1 (isómero E).

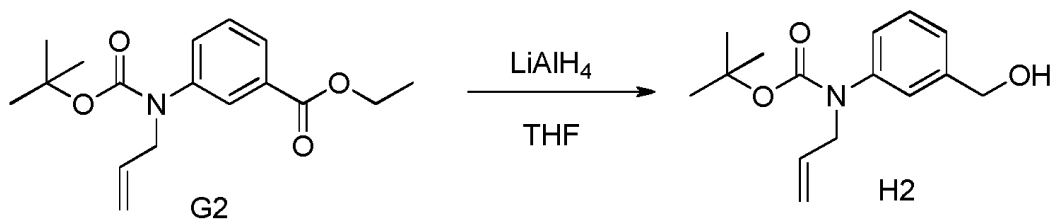
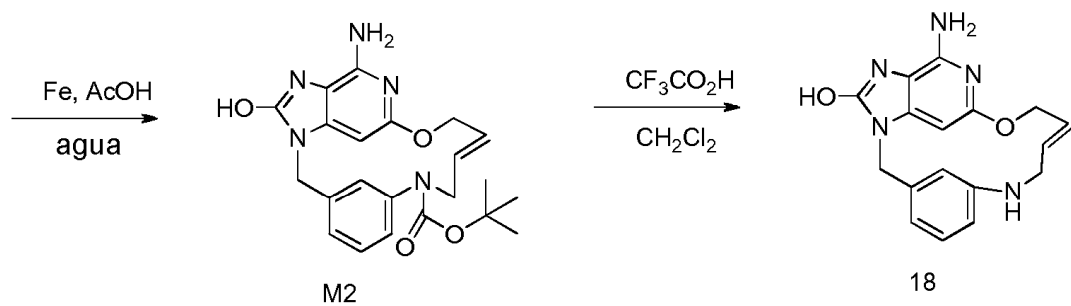
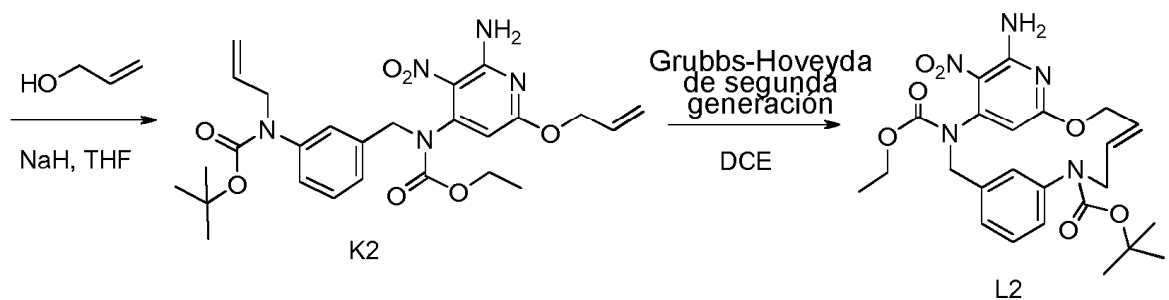
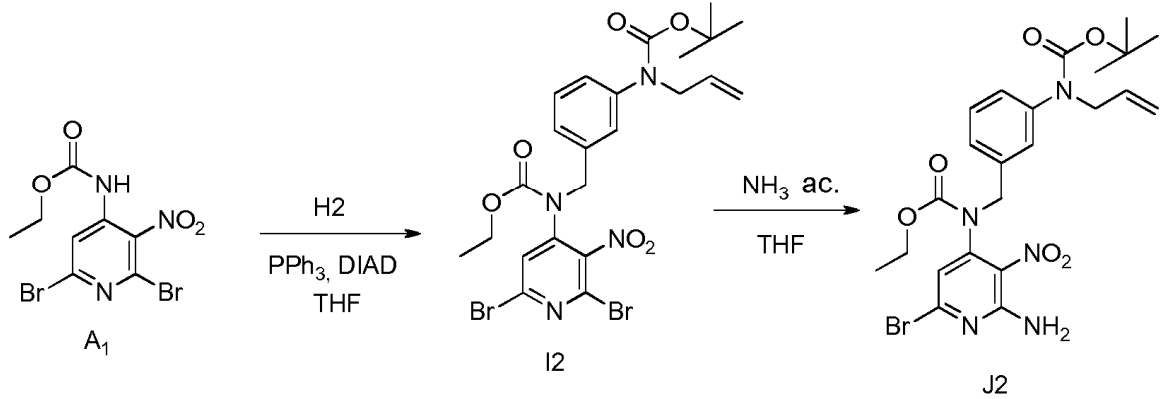
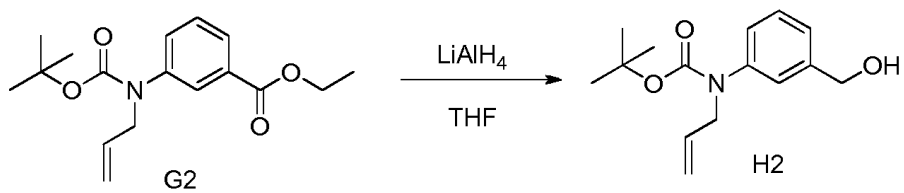
Síntesis del compuesto final 16

- 30 A rt, se añadió gota a gota TiCl_3 (12,3 ml; 14,341 mmoles) a una mezcla de F2 (300 mg; 0,717 mmoles) en THF (30 ml). La mezcla se agitó a rt durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se basificó con K_2CO_3 en polvo. La mezcla turbia resultante se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con una disolución de $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. El filtrado se evaporó parcialmente para dar 175 mg de compuesto final 16 tras filtrar un sólido blanco y secar a presión de vacío a 85°C (71% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final 17

- 35 La sal de hidrocloreuro se preparó con 10 eq. de HCl 4N en dioxano, que se añadió a la suspensión del compuesto 16 (100 mg; 0,292 mmoles) en CH_3OH (10 ml). El precipitado se agitó durante 3 h, se filtró y se secó a vacío a 90°C toda la noche. El sólido se solubilizó en $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 50/50, se añadió CH_3CN , y el disolvente se evaporó hasta la precipitación de un sólido blanco, que se filtró y se secó a vacío a 90°C para dar 47 mg del compuesto final 17 como una sal de HCl (0,93 HCl, 0,51 H_2O ; 42% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 11



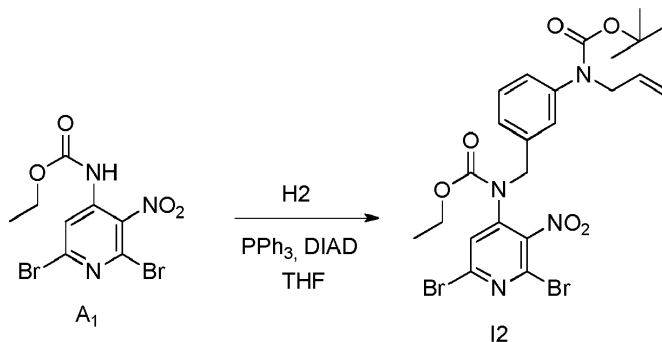
Síntesis del intermedio H2

5 A -20°C , bajo un caudal de N_2 , se añadió gota a gota G2 (22,0 g; 72,04 mmoles) en THF (100 ml) a una suspensión de LiAlH_4 (3,28 g; 86,45 mmoles) en THF (120 ml). La mezcla se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadieron gota a gota

3,5 ml de agua, seguido de 3,5 ml de NaOH 3N y 10 ml de agua. La mezcla resultante se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con EtOAc.

El filtrado se concentró a presión reducida para dar 19 g de intermedio H2 como un aceite amarillo (rendimiento cuantitativo).

5

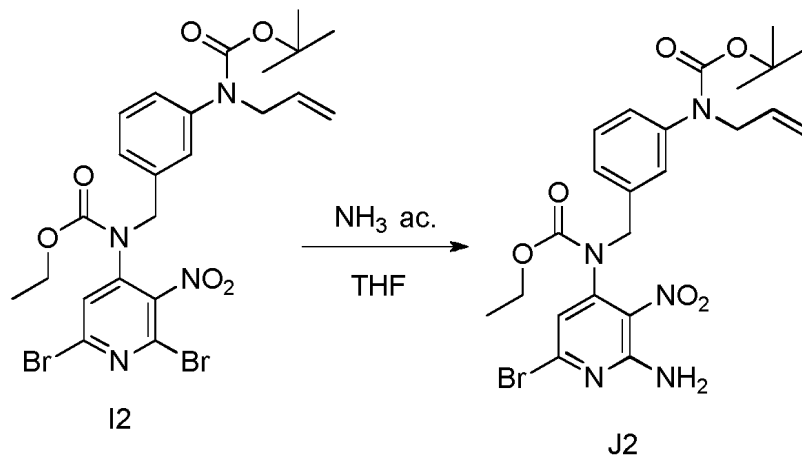


Síntesis del intermedio I2

10

A 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,0 ml; 20,32 mmoles) a una mezcla de A1 (5,0 g; 13,55 mmoles), H2 (4,28 g; 16,26 mmoles) y PPh₃ (5,33 g; 20,327 mmoles) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a rt durante 12 h. Se añadieron EtOAc y agua. Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó. El compuesto bruto se disolvió en heptano/EtOAc 80/20, el precipitado se separó por filtración (principalmente POPh₃), y el filtrado se purificó mediante cromatografía. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 220 g, heptano/EtOAc 80/20). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 8,2 g de intermedio I2 (99% de rendimiento).

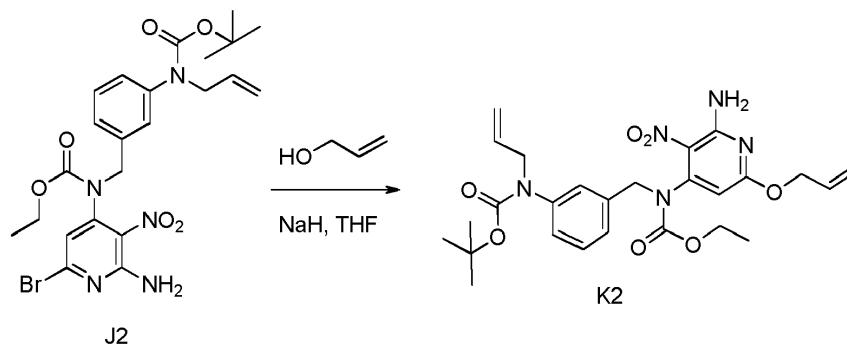
15



20

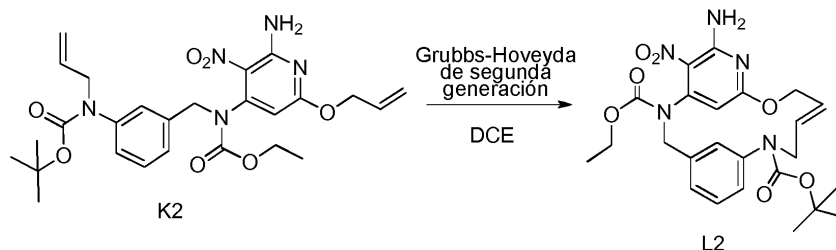
Síntesis del intermedio J2

Se agitó I2 (8,2 g; 13,349 mmoles) en NH₄OH (100 ml) y THF (100 ml) a rt durante 24 h. La mezcla se evaporó hasta la mitad a presión reducida. El residuo se recogió con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró, y el disolvente se evaporó para dar 8,15 g de intermedio J2 (rendimiento cuantitativo). El compuesto bruto se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.



Síntesis del intermedio K2

Bajo un caudal de N₂, se añadió NaH (60% en aceite) (1,15 g; 28,64 mmoles) en porciones a alcohol alílico (35 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de J2 (4,0 g; 7,26 mmoles) en THF (80 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó entonces a rt durante 2 h 30 min. y se vertió en una disolución saturada de NH₄Cl. Se añadieron EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (una vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 4,7 g de un aceite amarillo. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 80 g, CH₂Cl₂/heptano 65/35). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 2,65 g de intermedio K2 (69% de rendimiento).



10

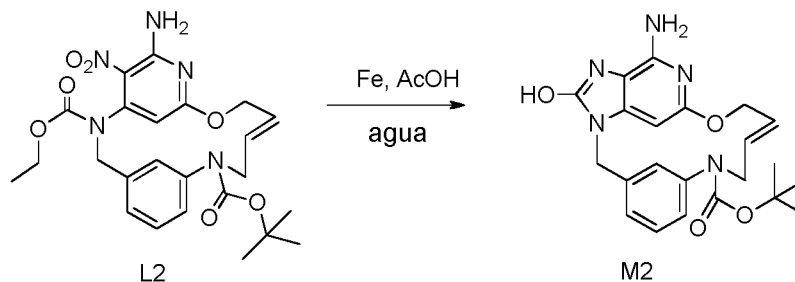
Síntesis del intermedio L2

Antes de la reacción, el dicloroetano se desgasificó burbujeando N₂ a su través.

En un tubo Slenck, se agitó a 80°C bajo N₂ durante 1 h una disolución de K2 (1,3 g; 2,464 mmoles) y clorodiclohexilborano (1 M en hexano) (493 μl; 0,493 mmoles) en dicloroetano (600 ml). Se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2ª generación (609 mg; 0,493 mmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. Se añadió DMT Siliabond (2,98 g; 1,82 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de celita, y el filtrado se evaporó a vacío para dar 1,6 g que se combinó con otra reacción (escala 2,46 mmoles) antes de la purificación (peso total a purificar 3,2 g). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH: 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0,99 g de F1 (E/Z mezcla de compuesto esperado, 40% de rendimiento) y 0,65 g de F2 (material de partida K2).

20

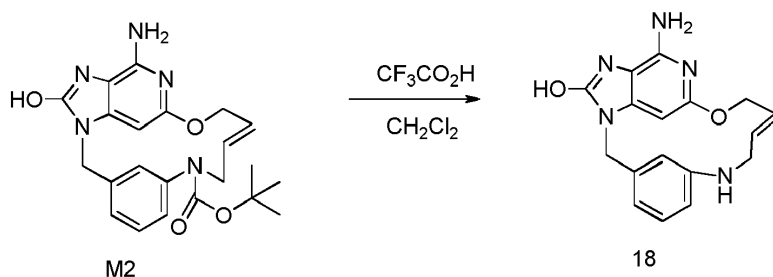
F1 se purificó adicionalmente mediante SFC aquiral (fase estacionaria: NH₂ 5 μm 150*30 mm), fase móvil: 92% de CO₂, 8% de MeOH) para dar 664 mg de intermedio L2 (isómero E, 27% de rendimiento).



25 Síntesis del intermedio M2

Se añadió hierro (1,45 g; 26,025 mmoles) a una mezcla de L2 (0,65 g; 1,301 mmoles) en ácido acético (15 ml) y agua (1,5 ml). La mezcla se agitó a 50°C durante 3 h, y después se filtró a través de celita con CH₂Cl₂/MeOH. El filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre columna de gel de sílice (15-40 μm; 80 g, eluyente CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH 96/4/0,5) para dar 640 mg. Se llevó a cabo una segunda purificación mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 40 g, CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH: 97/3/0,2). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 240 mg de intermedio M2 (38% de rendimiento).

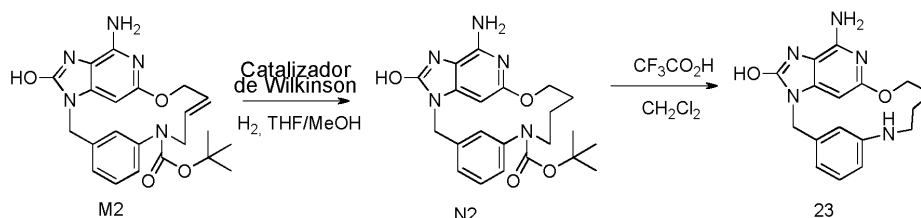
30



Síntesis del compuesto final 18

- 5 A 0°C, se añadió gota a gota $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0,455 ml) a una mezcla de M2 (100 mg, 0,236 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla se agitó a rt toda la noche, y después se basificó con una disolución de K_2CO_3 al 10% en agua. El precipitado se separó por filtración, se lavó con agua y con CH_3CN , y finalmente se secó a vacío para producir 35 mg de compuesto final 18 (isómero E, 46% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 12



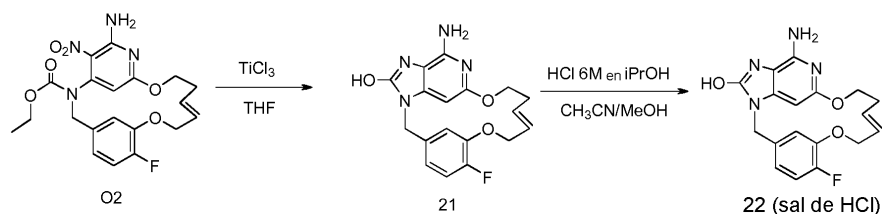
Síntesis del intermedio N2

- 10 Una mezcla de M2 (140 mg, 0,331 mmoles) en $\text{THF}/\text{CH}_3\text{OH}$ (50/50) (30 ml) se hidrogenó bajo una presión de 10 Bares con catalizador de Wilkinson (61,2 mg, 0,0661 mmoles) durante 72 h. Se añadió DMT Siliabond (441 mg, 0,264 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 18 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95/5. El filtrado se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 10 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 97/3/0,1). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 62 mg de intermedio N2 (44% de rendimiento) que se usó como tal en la etapa siguiente.
- 15

Síntesis del compuesto final 23

- 20 A 0°C, se añadió gota a gota $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0,281 ml, 3,643 mmoles) a una mezcla de N2 (62 mg, 0,146 mmoles) en CH_2Cl_2 (1 ml). La mezcla se agitó a rt toda la noche. La mezcla se basificó con una disolución de K_2CO_3 al 10% en agua. La mezcla se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y CH_3OH (80/20). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó. El compuesto bruto se recogió con DMF, se añadieron 2 g de SiO_2 60-200 μm , y la suspensión resultante se evaporó hasta sequedad. Este residuo se colocó en la parte superior de una columna de cromatografía (depósito sólido). La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm , 25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$: 95/5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 20 mg. La fracción se recogió con CH_3CN , el precipitado se separó por filtración y se secó a vacío para producir 18 mg de compuesto final 23 (38% de rendimiento).
- 25

Esquema global para la preparación de productos finales: método 13



Síntesis del intermedio O2

- 30 El intermedio O2 se obtuvo con los procedimientos descritos para el intermedio X1 (isómero E).

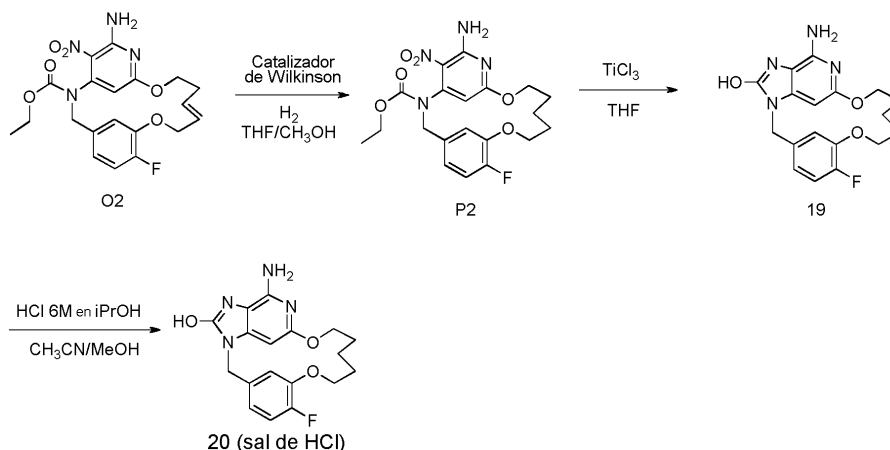
Síntesis del compuesto final 21

5 A rt, se añadió gota a gota TiCl_3 (51,5 ml; 60,128 mmoles) a una mezcla de O2 (1,3 g; 3,006 mmoles) en THF (130 ml). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y después se basificó con K_2CO_3 en polvo. La mezcla turbia resultante se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con una disolución de $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. El filtrado se evaporó parcialmente para dar 380 mg de compuesto final 21 (35% de rendimiento) tras filtrar un sólido blanco y secar a vacío a 85°C .

Síntesis del compuesto final 22

10 El compuesto 21 (118 mg, 0,331 mmoles) en CH_3OH (2 ml) + CH_3CN (2 ml) se enfrió hasta 10°C . Se añadió gota a gota HCl (6M en isopropanol) (0,16 ml, 0,993 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con Et_2O y se secó a vacío para dar 109 mg de compuesto final 22 como una sal de HCl (0,76 HCl 0,81 H_2O , 83% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 14



Síntesis del intermedio P2

15 Una mezcla de O2 (320 mg; 0,74 mmoles), catalizador de Wilkinson (137 mg; 0,148 mmoles) en $\text{THF}/\text{CH}_3\text{OH}$ (50/50) (45 ml) se hidrogenó bajo una presión de 10 bares a rt durante 20 h. El disolvente se evaporó a vacío. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre una columna de gel de sílice (15-40 μm ; 24 g) en heptano/ AcOEt 80/20 para dar 310 mg de intermedio P2 (96% de rendimiento).

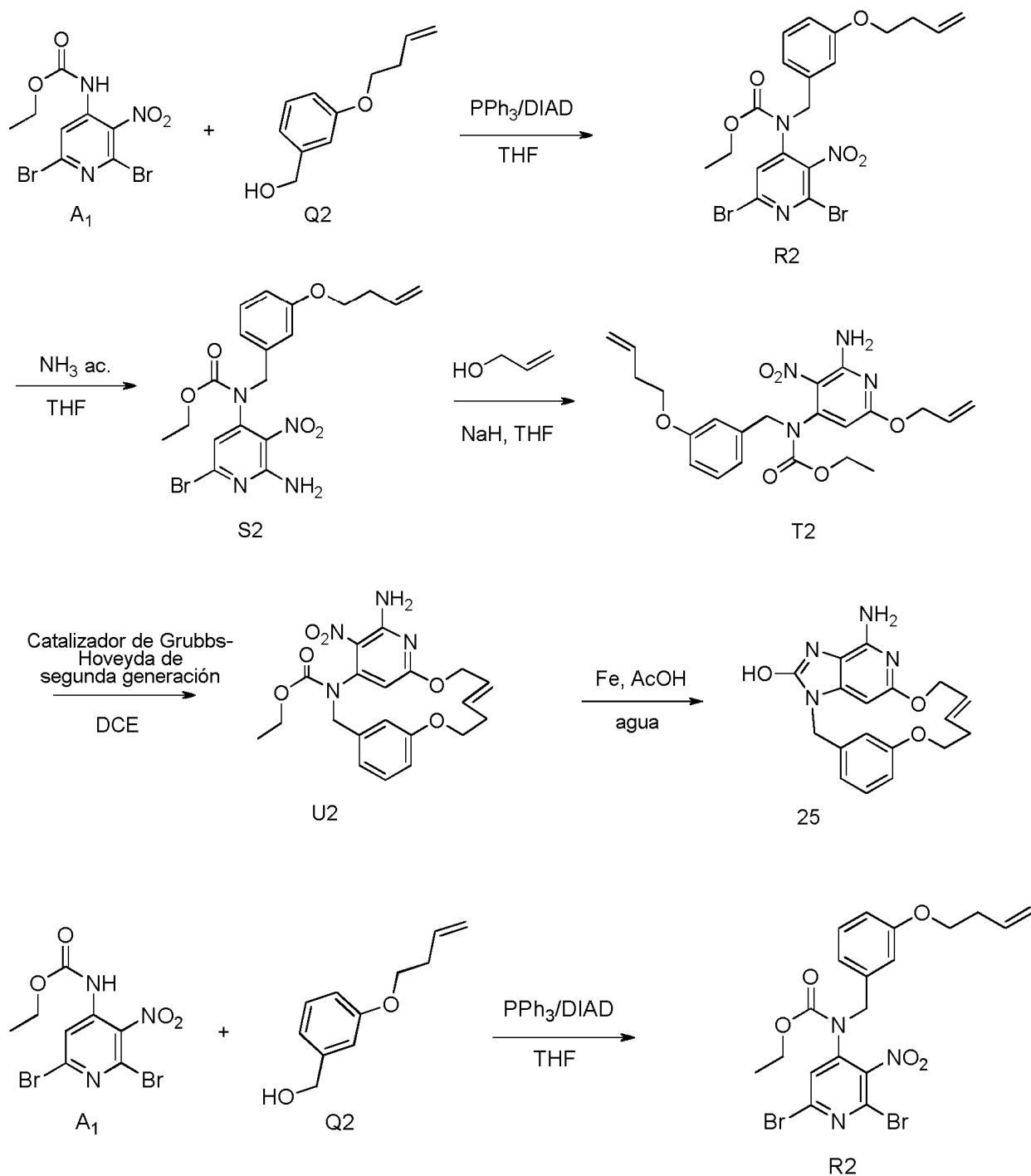
Síntesis del compuesto final 19

20 A rt, se añadió gota a gota TiCl_3 (9,5 ml; 11,049 mmoles) a una mezcla de P2 (0,24 g; 0,552 mmoles) en THF (25 ml). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0°C y después se basificó con K_2CO_3 en polvo. La mezcla turbia resultante se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con una disolución de $\text{AcOEt}/\text{CH}_3\text{OH}$ 8/2. El filtrado se evaporó parcialmente para dar 100 mg de compuesto final 19 (50% de rendimiento) tras filtrar un sólido blanco y secar a vacío a 85°C .

Síntesis del compuesto final 20

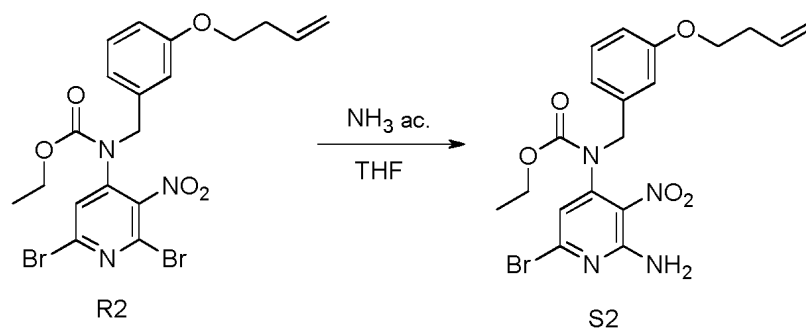
25 El compuesto 19 (58 mg; 0,162 mmoles) en CH_3OH (2 ml) + CH_3CN (4 ml) se enfrió hasta 5°C . Se añadió gota a gota HCl (6M en isopropanol) (81 μl ; 0,486 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 1 h. El precipitado se separó por filtración, se lavó con éter diisopropílico y se secó a vacío a 90°C para dar 57 mg de compuesto final 20 como una sal de HCl (0,88 HCl 0,04 H_2O , 89% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 15



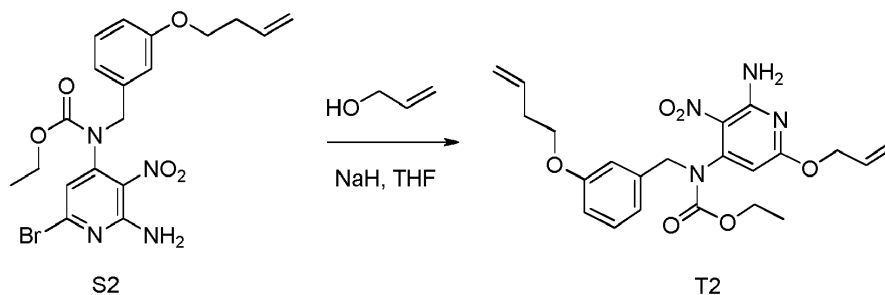
Síntesis del intermedio R2

5 A 0°C, se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (3,8 ml; 19,107 mmoles) a una mezcla de A1 (4,7 g; 12,738 mmoles), Q2 (2,27 g; 12,738 mmoles) y PPh_3 (5 g; 19,107 mmoles) en THF (100 ml). La mezcla se agitó a rt durante 12 h. Se añadieron EtOAc y agua. Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm ; 220 g) en heptano/AcOEt 85/15 hasta 5,3 g de intermedio R2 (79% de rendimiento).



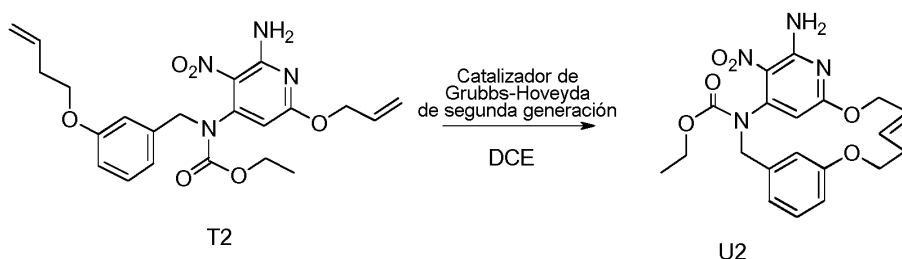
Síntesis del intermedio S2

5 Se agitó R2 (5,3 g; 10,015 mmoles) en THF (80 ml) y NH_4OH (80 ml) a rt durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con CH_2Cl_2 , el precipitado (mineral) se separó por filtración, y el filtrado se concentró a presión reducida. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (15-40 μm ; 220 g) en heptano/AcOEt 85/15 para dar 3,65 g de intermedio S2 (78% de rendimiento).



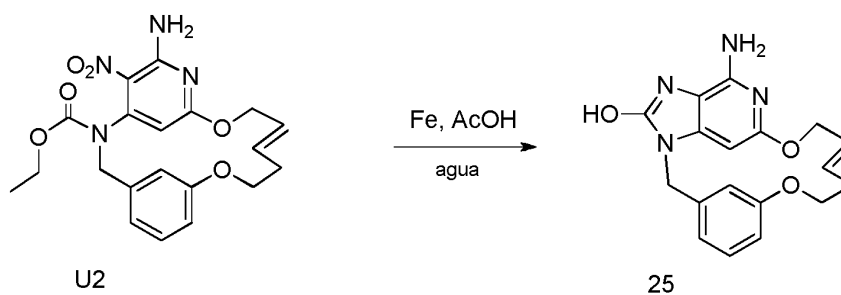
Síntesis del intermedio T2

10 Se añadió NaH (1,35 g; 33,88 mmoles) en porciones a alcohol alílico (41 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de S2 (4 g; 8,597 mmoles) en THF (100 ml) a 0°C. La mezcla resultante se agitó entonces a rt durante 2 h 30 min. y se vertió en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se añadieron EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaCl, las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (una vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Grace, inyección líquida, gradiente de fase móvil: heptano/EtOAc 85/15) para dar 3,2 g de intermedio T2 como un aceite amarillo (84% de rendimiento).



Síntesis del intermedio U2

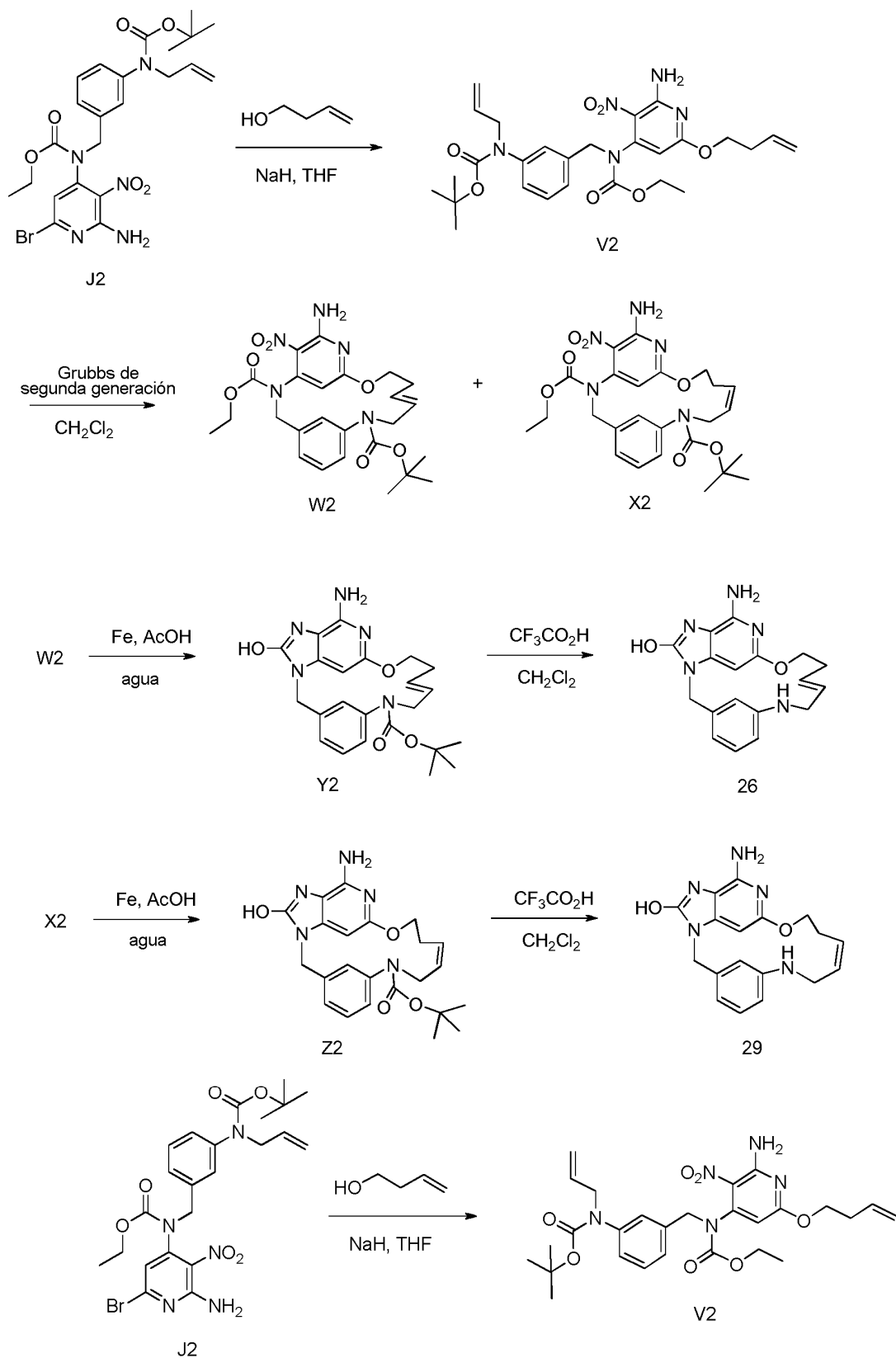
20 Una disolución de T2 (1 g; 2,26 mmoles) y clordiciclohexilborano (1M en hexano) (904 μl ; 904,013 μmoles) en dicloroetano seco (540 ml) se agitó a 80°C y bajo una atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla se desgasificó burbujeando N_2 durante 15 min., se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2ª generación (141,6 mg; 226 μmoles), la mezcla se desgasificó de nuevo burbujeando N_2 durante 15 min., y después se agitó a 120°C durante 16 h. Se añadieron nuevamente 0,25 eq. de catalizador, y la mezcla se agitó a 120°C durante 16 h. Se añadió Siliabond DMT (5,9 g; 3,616 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite negro. El compuesto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Merck, fase móvil: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOEt}$ 97/3). Las fracciones que contienen producto se combinaron, y el disolvente se eliminó a vacío para dar 335 mg de intermedio U2 (isómero E, 36% de rendimiento).



Síntesis del compuesto final 25

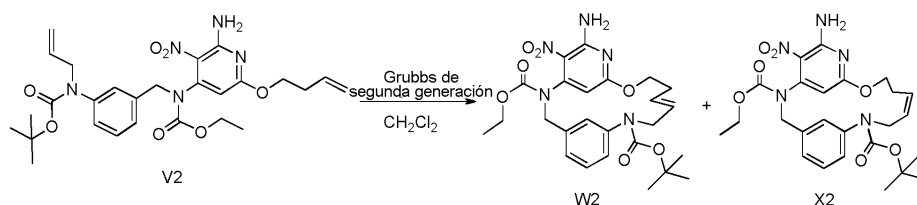
Se añadió hierro (0,45 g; 8,084 mmoles) a una mezcla de U2 (0,335 g; 0,808 mmoles) en ácido acético (24 ml) + agua (5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente a 50°C durante 5 h.

- 5 Se añadió CH_2Cl_2 , y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita, y después se lavó con ácido acético. El disolvente se eliminó a presión reducida. El bruto se purificó mediante cromatografía sobre una columna gel de sílice (SiO_2 15-40 μm , 25 g) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 96/4/0,5 para dar 154 mg de compuesto final 25 (56% de rendimiento). El compuesto se cristalizó en CH_3OH , se filtró y se secó a vacío a 90°C para dar 70 mg (25% de rendimiento).
- 10 Esquema global para la preparación de productos finales: método 16



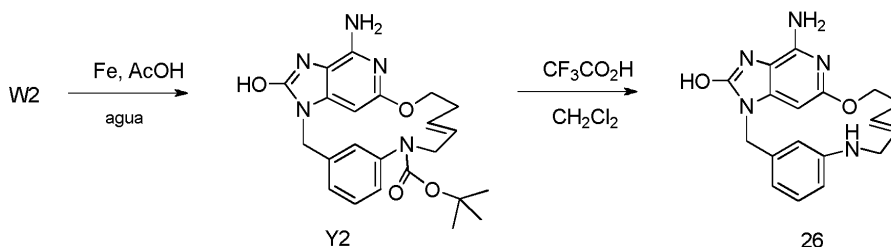
Síntesis del intermedio V2

El intermedio V2 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio K2 con 3-butenol como material de partida (3,9 g, 44% de rendimiento).



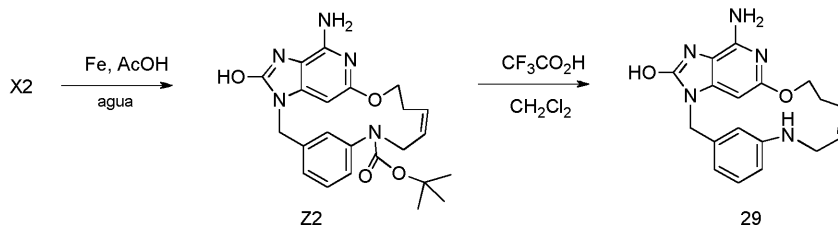
Síntesis de los intermedios W2 y X2

Se añadió catalizador de Grubbs de 2^a generación (236 mg, 0,277 mmoles) a una mezcla de V2 (1,5 g, 2,77 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (400 ml). La mezcla se agitó a rt bajo un caudal de N₂ durante 24 h. Se añadió DMT Siliabond (3,6 g, 2,216 mmoles), y la mezcla se agitó a rt durante 12 h. La mezcla se filtró a través de celita, la celita se lavó con CH₂Cl₂, y el filtrado se evaporó. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 80 g, CH₂Cl₂/CH₃OH: 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad para dar 0,98 g de una mezcla de W2 y X2. Los dos isómeros se separaron mediante SFC aquiral (fase estacionaria: CHIRALPAK IC 5 μm 250 x 20 mm), fase móvil: 70% de CO₂, 30% de CH₃OH) para dar 0,805 g de intermedio W2 (isómero E, 57% de rendimiento) y 0,14 g de intermedio X2 (isómero Z, 10% de rendimiento).



Síntesis del compuesto final 26

El compuesto final 26 se sintetizó con los procedimientos descritos para el compuesto final 18 (1^a etapa: Y2, 0,68 g, 99% de rendimiento; 2^a etapa: 52 mg, 27% de rendimiento).

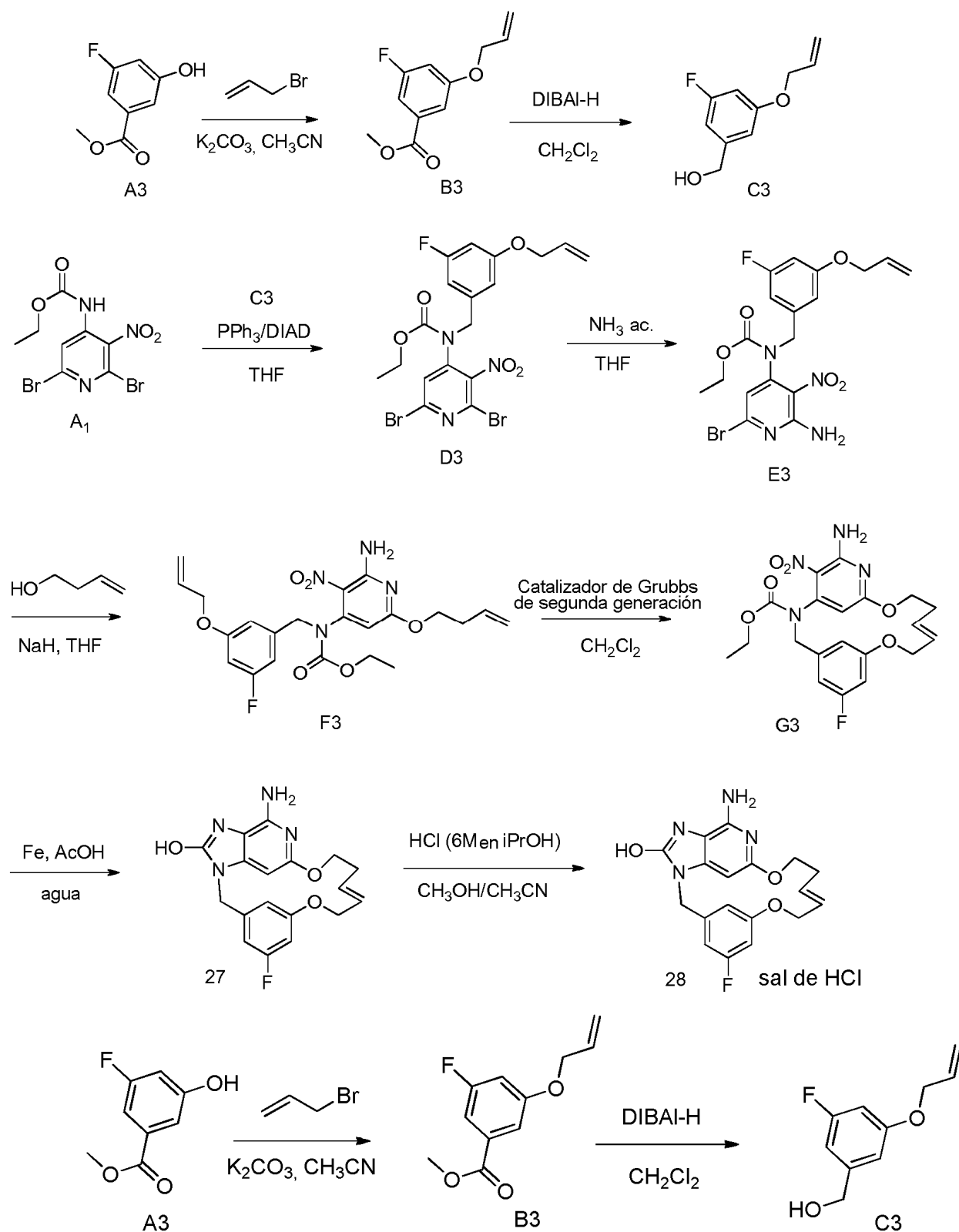


15

Síntesis del compuesto final 29

El compuesto final 29 se sintetizó con los procedimientos descritos para el compuesto final 18 (1^a etapa: Z2, 0,12 g, 100% de rendimiento; 2^a etapa: 8 mg, 9% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 17

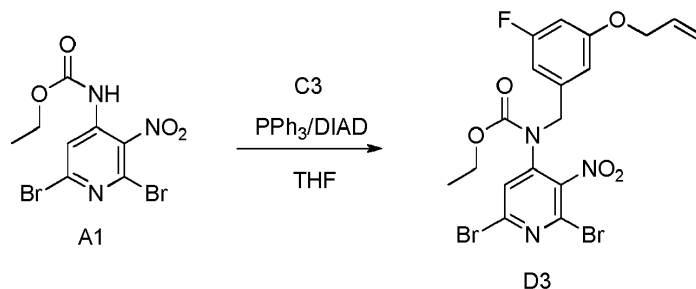


Síntesis del intermedio B3

Se añadió gota a gota bromuro de alilo (13 ml, 0,15 mmoles) a una mezcla de A3 (23 g, 0,135 mmoles) y K_2CO_3 (28 g, 0,2 mmoles) en CH_3CN (460 ml). La mezcla se agitó a reflujo durante 4 h, y después se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron, y el disolvente se evaporó. El compuesto bruto (27 g, 95% de rendimiento) se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.

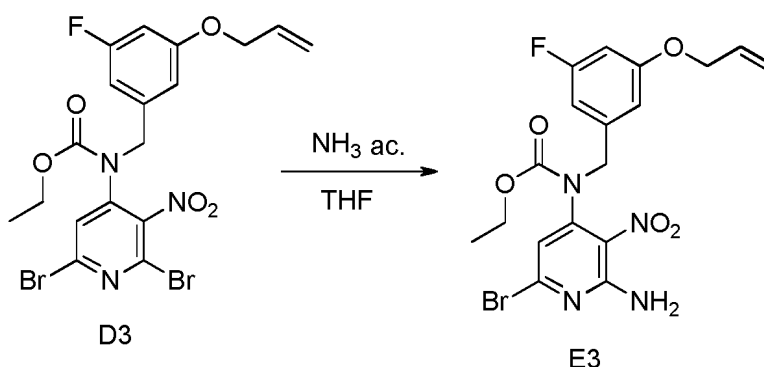
Síntesis del intermedio C3

5 Bajo N₂, se añadió DIBAL-H (1,2 M en tolueno) (97 ml; 116,5 mmoles) a una disolución de B3 (9,8 g; 46,6 mmoles) en CH₂Cl₂ seco (250 ml) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, y después 1 h a rt. Se añadió agua. La capa orgánica se separó de la capa acuosa, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para dar 8,4 g de intermedio C3 (99% de rendimiento). El compuesto bruto se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.



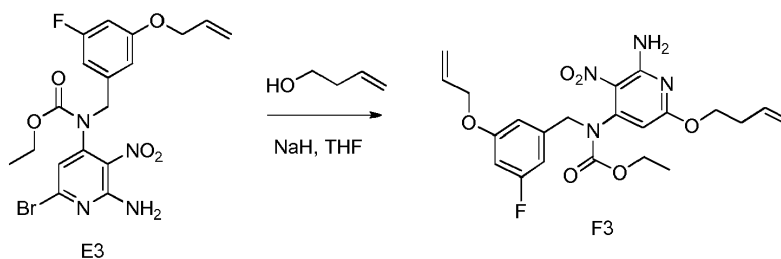
Síntesis del intermedio D3

10 El intermedio D3 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio R2 con C3 como material de partida (1,9 g, 88% de rendimiento).



Síntesis del intermedio E3

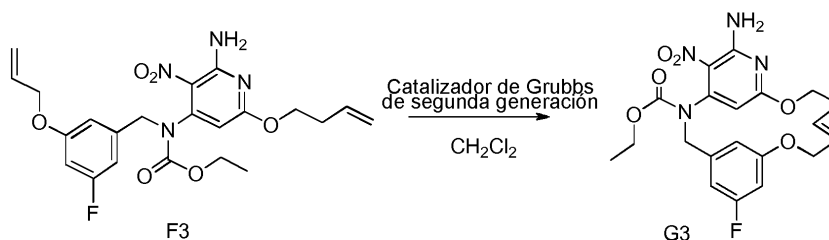
El intermedio E3 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio S2 con D3 como material de partida (1,8 g, 93% de rendimiento).



15

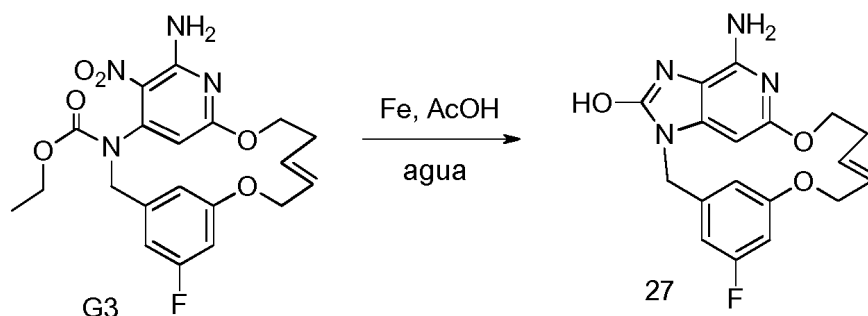
Síntesis del intermedio F3

El intermedio F3 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio W1 con E3 como material de partida (0,65 g, 66% de rendimiento).



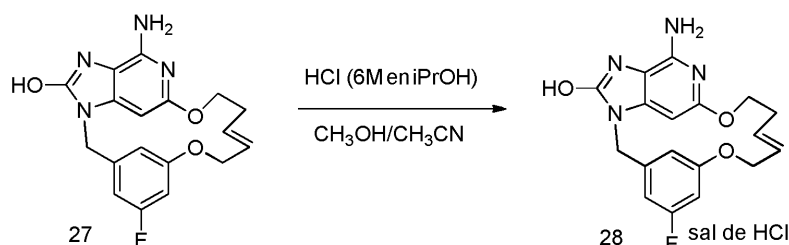
20 Síntesis del intermedio G3

El intermedio G3 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio X1 con el intermedio F3 como material de partida (isómero E, 520 mg, 19% de rendimiento).



Síntesis del compuesto final 27

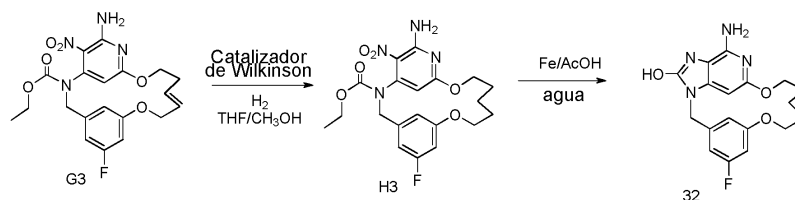
- 5 El compuesto final 27 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el compuesto final 10 con el intermedio G3 como material de partida (174 mg, 42% de rendimiento).



Síntesis del compuesto final 28

- 10 El compuesto final 28 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el compuesto final 20 con el compuesto 27 como material de partida (1,01 HCl 0,89 H₂O, 95 mg, 69% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 18



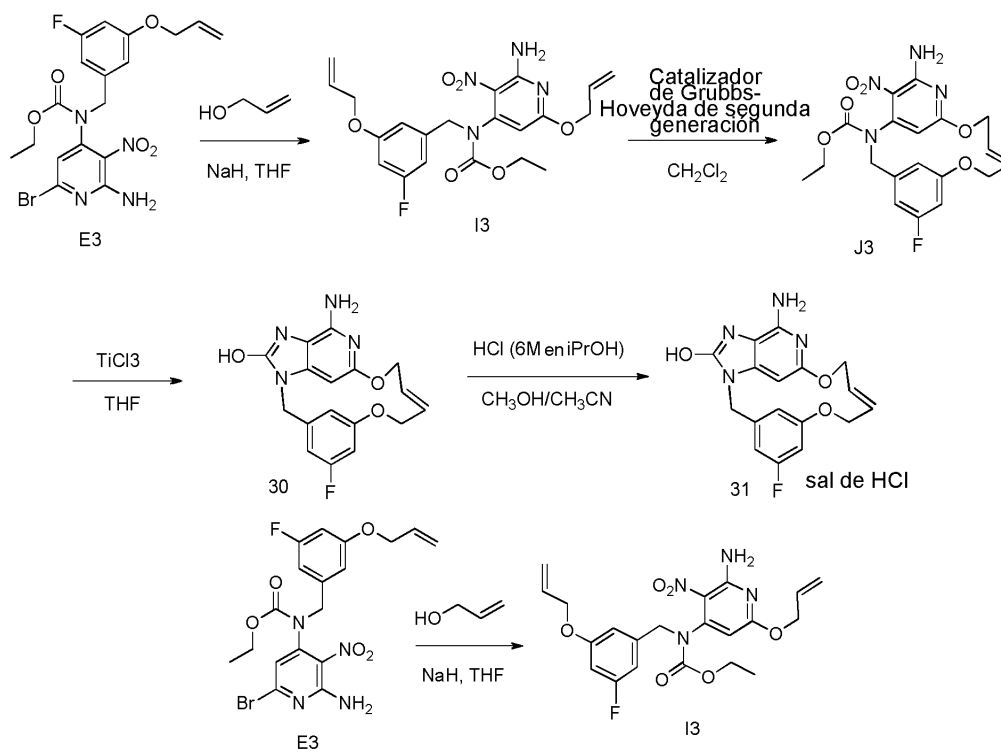
Síntesis del intermedio H3

- 15 Una mezcla de G3 (600 mg, 1,39 mmoles), catalizador de Wilkinson (257 mg; 0,278 mmoles) en THF/CH₃OH (50/50) (120 ml) se hidrogenó bajo una presión de 12 bares a rt durante 20 h. La disolución se concentró a presión reducida. La purificación se llevó a cabo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15-40 μm, 30 g, CH₂Cl₂/CH₃OH: 99,5/0,5). Las fracciones puras se recogieron y se evaporaron hasta sequedad, y después se cristalizó en CH₃CN para dar 150 mg de intermedio H3 (25% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final 32

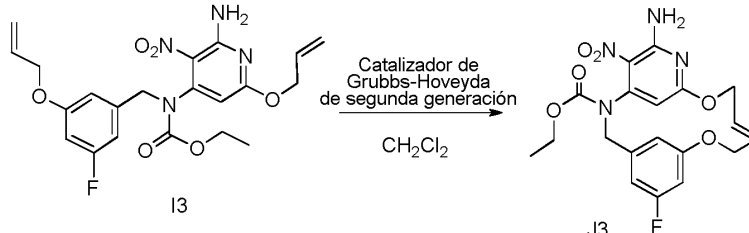
- 20 Una mezcla de H3 (150 mg; 0,345 mmoles) y hierro (190 mg; 3,45 mmoles) en ácido acético (13 ml) y agua (1,5 ml) se agitó a 50°C durante 5 h. Se añadió CH₂Cl₂, y la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró a vacío. El compuesto bruto se recogió con DMF, se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró. El sólido se purificó previamente mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice (SiO₂ 63-200 μm, 80 g) en CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH (98/2/0,1 hasta 90/10/0,5). Una segunda purificación mediante SFC aquiral (fase estacionaria: Whelk O1 (S,S) 5 μm 250*21,1 mm), fase móvil: 60% de CO₂, 40% de CH₃OH (0,3% de iPrNH₂) produjo 27 mg de compuesto final 32 (22% de rendimiento).

Esquema global para la preparación de productos finales: método 19



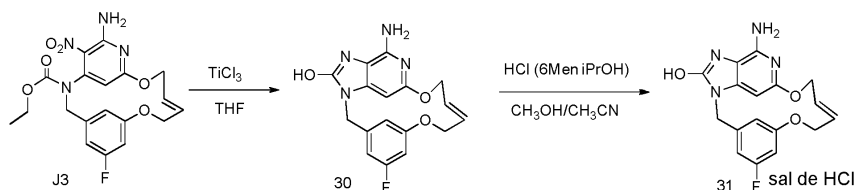
Síntesis del intermedio I3

El intermedio I3 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio T2 (4,2 g, 83%).



5 Síntesis del intermedio J3

El intermedio J3 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el intermedio F1 (isómero E, 125 mg, 17%).



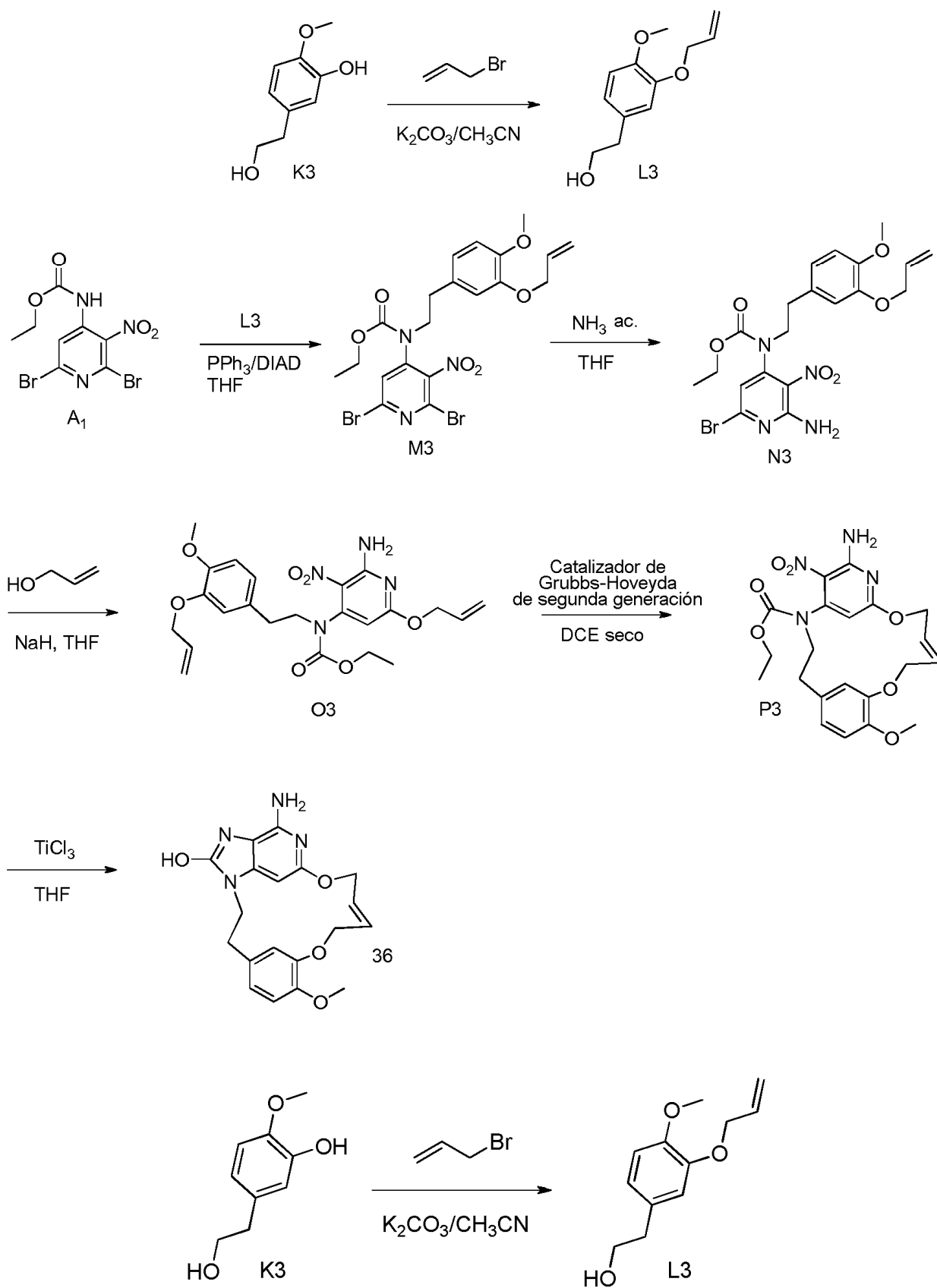
Síntesis del compuesto final 30

10 El compuesto final 30 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el compuesto final 21 (72 mg, 44% de rendimiento).

Síntesis del compuesto final 31

El compuesto final 31 se sintetizó usando el procedimiento descrito para el compuesto final 22 (0,98 HCl 0,15 H₂O, 72 mg, 59% de rendimiento).

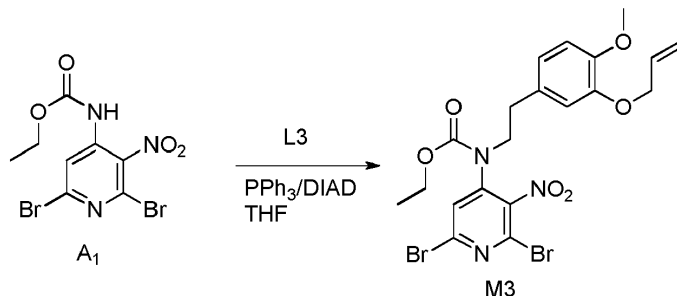
Esquema global para la preparación de productos finales: método 20



Síntesis del intermedio L3

Se añadió bromuro de alilo (1,7 ml; 19,6 mmoles) a una disolución de K3 (3 g; 17,8 mmoles) y K_2CO_3 (2,7 g; 19,6 mmoles) en CH_3CN (90 ml). La mezcla se agitó a $90^\circ C$ durante 20 h, y después se filtró. El filtrado se concentró a

vacío. El producto bruto se recogió con CH_2Cl_2 y con una disolución acuosa de NaOH al 5%. Las capas se separaron, y la capa orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar 3,9 g de intermedio L3 (rendimiento cuantitativo). El compuesto bruto se usó directamente en la etapa de reacción siguiente.

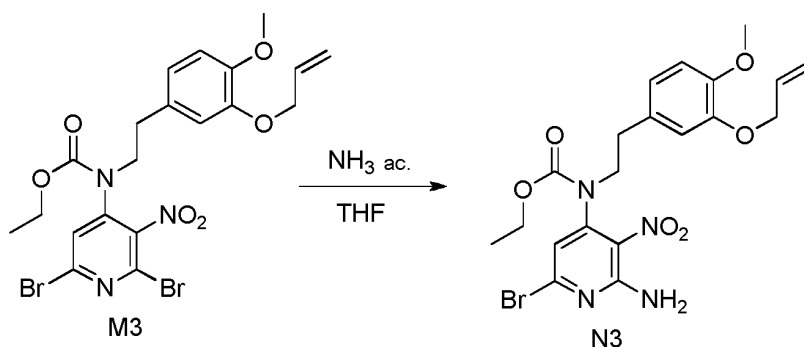


5

Síntesis del intermedio M3

A 0°C , se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (4,8 ml; 24,36 mmoles) a una mezcla de A1 (6 g; 16,2 mmoles), L3 (3,2 g; 15,36 mmoles) y PPh_3 (6,4 g; 24,36 mmoles) en THF (120 ml). La mezcla se agitó a rt durante 12 h. Se añadieron EtOAc y agua. Las capas se decantaron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el disolvente se evaporó. Se añadieron 20 ml de heptano/AcOEt 70/30 para precipitar una gran parte del PPh_3O formado, que se eliminó mediante filtración. El producto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Interchim, fase móvil heptano/EtOAc 80/20) para dar 8 g de intermedio M3 (88% de rendimiento).

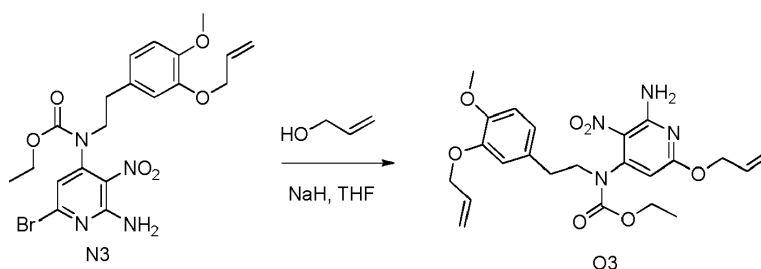
10



Síntesis del intermedio N3

Se agitó M3 (8,8 g; 15,7 mmoles) en THF (120 ml) y NH_4OH (120 ml) a rt durante 24 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se recogió con CH_2Cl_2 , el precipitado (mineral) se separó por filtración, y el filtrado se secó sobre MgSO_4 , se filtró a través de una almohadilla de celita y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Interchim, fase móvil heptano/EtOAc 80/20) para producir 3 g de intermedio N3 (38% de rendimiento).

20

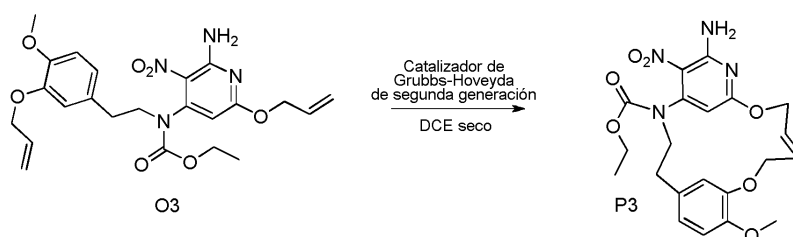


Síntesis del intermedio O3

Se añadió NaH (60% en aceite) (0,93 g; 23 mmoles) en porciones a alcohol alílico (28 ml) a rt. La mezcla se agitó a rt durante 30 min. antes de añadirla gota a gota a una disolución de N3 (2,9 g; 5,85 mmoles) en THF (70 ml) a 0°C . La mezcla resultante se agitó entonces a rt durante 2 h 30 min. y se vertió en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl . Se añadieron EtOAc y una disolución acuosa saturada de NaCl , las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (una vez). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el disolvente se eliminó a presión reducida para dar un aceite amarillo. El producto bruto se purificó mediante LC preparativa

25

(SiOH irregular 15-40 μm , 120 g Grace, inyección líquida, fase móvil heptano/EtOAc 80/20) para dar 2,4 g de intermedio O3 (87% de rendimiento).

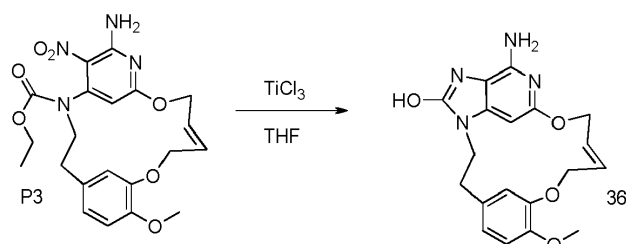


Síntesis del intermedio P3

5 La reacción se llevó a cabo en tres lotes.

Una disolución de O3 (0,8 g; 1,7 mmoles) y clorodiclohexilborano (1M en hexano) (0,68 ml; 0,68 mmoles) en dicloroetano seco (400 ml) se agitó a 80°C y bajo una atmósfera de N_2 durante 1 h. La mezcla se desgasificó burbujando N_2 durante 15 min., se añadió catalizador de Grubbs-Hoveyda de 2ª generación (110 mg; 0,17 moles), la mezcla se desgasificó de nuevo burbujando N_2 durante 15 min. y después se agitó a 120°C durante 16 h. Se añadieron 0,050 eq. de catalizador (49 mg, 0,084 mmoles), y la mezcla se agitó a 120°C durante 7 h. Se añadió DMT Siliabond (3,3 g; 2,03 mmoles), y la mezcla se agitó rt durante 16 h. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celita, y el filtrado se concentró a vacío para dar un aceite negro. El producto bruto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 80 g Interchim, fase móvil heptano/EtOAc 65/35) para dar 190 mg de intermedio P3 (isómero E, 25% de rendimiento).

15



Síntesis del compuesto final 36

A rt, se añadió gota a gota TiCl_3 (19,3 ml; 22,5 mmoles) a una mezcla de P3 (500 mg; 1,125 mmoles) en THF (90 ml). La mezcla se agitó a rt durante 2 h. A 0°C, la mezcla se basificó con K_2CO_3 en polvo. La mezcla turbia resultante se filtró a través de una almohadilla de celita, y la celita se lavó con una disolución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (90/10). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en MeOH. El sólido blanco se separó por filtración y se secó a vacío. El producto se purificó mediante LC preparativa (SiOH irregular 15-40 μm , 40 g Interchim, fase móvil $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 98/2/0,1) para dar 140 mg de compuesto final 36 (34% de rendimiento).

Métodos de LCMS:

Procedimiento general VDR2 (para los métodos V300xV30xx.olp)

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

Método V3018V3001

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

40

Tabla 1. Compuestos de fórmula (I).

n°	Estructura	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de retención de LCMS, Método	Método de síntesis	RMN
1		324,1	325	1,96, V3018V3 001	Método 1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,76 - 6,93 (m, 2H), 6,05 (s, 1H), 5,94 (dt, <i>J</i> = 6,0, 16,1 Hz, 1H), 5,43 - 5,64 (m, 3H), 4,84 (s, 2H), 4,40 - 4,66 (m, 4H)
2		326,1	327	2,02, V3018V3 001	Método 2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s a, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,17 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 6,69 - 6,83 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,28 (t, <i>J</i> = 6,3 Hz, 2H), 4,14 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 1,34 - 1,62 (m, 4H)
3		322,1	323	2,3, V3018V3 001	Método 3	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (s a, 1H), 7,22 (t, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (s a, 1H), 7,09 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,51 - 5,63 (m, 3H), 5,03 (td, <i>J</i> = 7,2, 14,9 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,15 - 3,23 (m, 2H), 2,24 - 2,33 (m, 2H)
4		324,2	325	2,36, V3018V3 001	Método 4	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,20 (s a, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 (t, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 7,06 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 6,97 (d, <i>J</i> = 7,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,93 (s, 2H), 3,91 - 4,03 (m, 2H), 2,55 - 2,62 (m, 2H), 1,59 - 1,71 (m, 2H), 1,12 - 1,27 (m, 4H)
5		339,1	340	1,85, V3018V3 001	Método 5	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,91 (s a, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 7,38 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (dd, <i>J</i> = 4,6, 8,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (dt, <i>J</i> = 7,0, 15,6 Hz, 1H), 5,68 (dt, <i>J</i> = 7,1, 15,6 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,33 (d, <i>J</i> = 7,1 Hz, 2H), 4,12 - 4,27 (m, 2H), 2,36 - 2,46 (m, 2H)
6		341,1	342	1,85, V3018V3 001	Método 6	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s, 1H), 8,09 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 4,0, 8,1 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,15 (t, <i>J</i> = 6,1 Hz, 2H), 3,97 - 4,10 (m, 2H), 1,81 - 1,91 (m, 2H), 1,68 - 1,78 (m, 2H), 1,52 - 1,65 (m, 2H)

n°	Estructura	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de retención de LCMS, Método	Método de síntesis	RMN
7		354,1	355	1,84, V3018V3 001	Método 1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s a, 1H), 7,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 2,0, 8,1 Hz, 1H), 6,06 (dt, J = 6,0, 16,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,41 (dt, J = 5,6, 16,2 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,50 - 4,67 (m, 2H), 4,28 - 4,48 (m, 2H), 3,71 (s, 3H)
8		356,1	357	1,86, V3018V3 001	Método 2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,03 (s a, 1H), 7,54 (s a, 1H), 6,87 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,24 (s a, 1H), 5,53 (s a, 2H), 4,82 (s a, 2H), 4,19 - 4,32 (m, 2H), 4,01 - 4,16 (m, 2H), 3,68 (s a, 3H), 1,34 - 1,60 (m, 4H)
9		323,2	324	2,36, V3018V3 001	Método 1 Método 2	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,73 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,16 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,33 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 2,91 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 2,58 - 2,72 (m, 2H), 1,59 - 1,85 (m, 2H), 0,96 - 1,21 (m, 4H)
10		338,1	339	2,22, V3018V3 001	Método 7	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s a, 1H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,50 - 5,64 (m, 3H), 5,35 (dt, J = 4,5, 16,2 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,58 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 2,21 - 2,32 (m, 2H)
11		352,2	353	2,33, V3018V3 001	Método 1	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,18 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 1,7, 7,7 Hz, 1H), 5,98 (dt, J = 7,7, 15,5 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 5,51 (td, J = 5,8, 15,5 Hz, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,71 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,92 - 2,07 (m, 2H), 1,49 - 1,64 (m, 2H)
12		354,1	355	2,04, V3018V3 001	Método 1	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s a, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,87 (dt, J = 6,0, 15,7 Hz, 1H), 5,45 - 5,68 (m, 3H), 4,79 (s, 2H), 4,41 - 4,61 (m, 4H), 3,64 (s, 3H)

n°	Estructura	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de retención de LCMS, Método	Método de síntesis	RMN
13		356,1	357	2,1, V3018V3 001	Método 2	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,24 - 6,44 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,25 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 4,13 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,64 (s, 3H), 1,47 - 1,62 (m, 2H), 1,29 - 1,46 (m, 2H)
14		340,2	341	2,23, V3018V3 001	Método 8	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,06 (s, 1H), 7,10 - 7,30 (m, 2H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,99 - 4,12 (m, 4H), 1,33-1,51 (m, 6H)
15		368,1	369	2,25, V3018V3 001	Método 9	¹ H RMN (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,46 - 5,68 (m, 3H), 5,34 (dt, J = 5,2, 15,9 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,54 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,24 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,21 - 2,31 (m, 2H)
16		342,1	343	2,04, V3018V3 001	Método 10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s a, 1H), 7,58 (dd, J = 1,7, 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,3, 10,9 Hz, 1H), 6,73 - 6,94 (m, 1H), 5,88 - 6,13 (m, 2H), 5,41 - 5,75 (m, 3H), 4,83 (s, 2H), 4,61 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,56 (d, J = 6,3 Hz, 2H)
17		342,1	343	2,04, V3018V3 001	Método 10	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,15 (s a, 1H), 7,70 (dd, J = 1,9, 7,9 Hz, 1H), 6,96 - 7,53 (m, 2H), 6,80 - 6,93 (m, 1H), 6,37 (s, 1H), 6,24 (dt, J = 6,3, 15,8 Hz, 1H), 5,63 (dt, J = 5,9, 15,8 Hz, 1H), 4,77 - 4,99 (m, 4H), 4,58 (d, J = 6,3 Hz, 2H)
18		323,1	324	1,78, V3018V3 001	Método 11	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,01 (s, 1H), 6,93 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,74 (s a, 1H), 6,40 - 6,58 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,02 (s a, 1H), 5,83 (dt, J = 5,4, 16,0 Hz, 1H), 5,58 (s a, 2H), 5,36 - 5,50 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,49 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 3,56 - 3,87 (m, 2H)
19		358,1	359	2,27, V3018V3 001	Método 14	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,49 (s a, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 8,2, 11,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,97 (m, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,03-4,17 (m, 4H), 1,31-1,57 (m, 6H)

n°	Estructura	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de retención de LCMS, Método	Método de síntesis	RMN
20		358,1	359	2,27, V3018V3 001	Método 14	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,04 (s a, 1H), 7,46 (dd, <i>J</i> = 1,9,8,2 Hz, 1H), 6,86 - 7,32 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,41 (t, <i>J</i> = 6,6 Hz, 2H), 4,09 (t, <i>J</i> = 6,9 Hz, 2H), 1,63 - 1,73 (m, 2H), 1,53 - 1,62 (m, 2H), 1,36-1,49 (m, 2H)
21		356,1	357	2,21, V3018V3 001	Método 13	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s a, 1H), 6,99 - 7,23 (m, 2H), 6,92 (s a, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,53 - 5,73 (m, 3H), 5,23 - 5,48 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,67 (d, <i>J</i> = 4,4 Hz, 2H), 4,24 (t, <i>J</i> = 4,6 Hz, 2H), 2,21 - 2,35 (m, 2H)
22		356,1	357	2,21, V3018V3 001	Método 13	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,11 (s a, 1H), 7,10 - 7,42 (m, 3H), 7,07 (dd, <i>J</i> = 1,9, 8,2 Hz, 1H), 6,85 - 6,99 (m, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,80 (dt, <i>J</i> = 7,2, 15,6 Hz, 1H), 5,59 (dt, <i>J</i> = 5,7, 15,6 Hz, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,68 (d, <i>J</i> = 5,7 Hz, 2H), 4,41 - 4,59 (m, 2H), 2,38 - 2,50 (m, 2H)
23		325,2	326	1,83, V3018V3 001	Método 12	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,97 (s a, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,90 (t, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,42 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,38 (d, <i>J</i> = 7,7 Hz, 1H), 6,35 (s, 1H), 5,33-5,58 (m, 3H), 4,77 (s, 2H), 4,17 (t, <i>J</i> = 6,8 Hz, 2H), 3,20 (c, <i>J</i> = 6,4 Hz, 2H), 1,42 - 1,52 (m, 2H), 1,32-1,41 (m, 2H)
24		344,1	345	2,08, V3018V3 001	Método 14	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s a, 1H), 7,77 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (dd, <i>J</i> = 8,7, 11,2 Hz, 1H), 6,78 (s a, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,28 - 4,47 (m, 2H), 4,04 - 4,23 (m, 2H), 1,52 - 1,66 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 2H)
25		338,1	339	2,13, V3018V3 001	Método 15	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,07 (s a, 1H), 7,18 (t, <i>J</i> = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,73-6,87 (m, 2H), 5,96 (dt, <i>J</i> = 5,0, 15,7 Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,37 (dt, <i>J</i> = 5,8, 15,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,58 (d, <i>J</i> = 5,8 Hz, 2H), 4,22 (t, <i>J</i> = 5,0 Hz, 2H), 2,27 - 2,42 (m, 2H)

n°	Estructura	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de retención de LCMS, Método	Método de síntesis	RMN
26		337,2	338	2,02, V3018V3 001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,04 (s a, 1H), 6,95 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,46 (dd, J = 1,3, 7,2 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,97 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 5,59 (s, 2H), 5,43 (dt, J = 6,3, 15,5 Hz, 1H), 5,22 (dt, J = 5,0, 15,5 Hz, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,23 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H)
27		356,1	357	2,30, V3018V3 001	Método 17	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,11 (s a, 1H), 6,77 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,63 (dt, J = 2,2, 9,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,64 (s, 2H), 5,57 (dt, J = 6,6, 15,8 Hz, 1H), 5,34 (dt, J = 5,3, 15,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,59 (d, J = 4,7 Hz, 2H), 4,25 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 2,20 - 2,34 (m, 2H)
28		356,1	357	2,31, V3018V3 001	Método 17	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,09 (s a, 1H), 7,15 (s a, 2H), 6,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,56-6,70 (m, 3H), 5,71 (dt, J = 6,3, 15,6 Hz, 1H), 5,52 (dt, J = 5,4, 15,6 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,62 (d, J = 5,4 Hz, 2H), 4,50 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,42 - 2,47 (m, 2H)
29		337,2	338	2,05, V3018V3 001	Método 16	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,08 (s a, 1H), 6,96 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,45 - 6,57 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,92 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 5,65 (s, 2H), 5,31 - 5,48 (m, 1H), 5,08 - 5,26 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,31 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,41 - 3,48 (m, 2H), 2,12 - 2,28 (m, 2H)
30		342,1	343	2,08, V3018V3 001	Método 19	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d _b) δ 10,10 (s a, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,84 (dt, J = 5,0, 15,8 Hz, 1H), 5,71 (dt, J = 5,0, 15,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 4,63 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 5,0 Hz, 2H)
31		342,1	343	2,08, V3018V3 001	Método 19	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d _b) δ 11,12 (s a, ¹ H), 7,34 (s, 1H), 7,15 (s a, 2H), 6,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,07 (dt, J = 5,9, 15,8 Hz, 1H), 5,70 (dt, J = 5,9, 15,8 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,84 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 4,64 (d, J =

n°	Estructura	Masa exacta	Masa encontrada [M+H]	Tiempo de retención de LCMS, Método	Método de síntesis	RMN
						5,9 Hz, 2H)
32		358,1	359	2,32, V3018V3 001	Método 18	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,13 (s a, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,71 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,63 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,85 - 4,18 (m, 4H), 1,21-1,59 (m, 6H)
33		344,1	345	2,14, V3018V3 001	Método 14	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,09 (s a, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,66 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,29 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 4,15 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 1,36-1,46 (m, 2H)
34		339,2	340	2,06, V3018V3 001	Método 12	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 10,05 (s, 1H), 6,83 - 7,00 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (dd, J = 1,6, 8,2 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,72 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,07 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,95 (c, J = 6,6 Hz, 2H), 1,12 - 1,50 (m, 8H)
35		338,1	339	1,97, V3018V3 001	Método 20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s a, 1H), 6,81 - 7,02 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,91 (dt, J = 4,4, 16 Hz, 1H), 5,38 - 5,57 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,65 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 4,54 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,2 Hz, 2H)
36		368,1	369	1,86, V3018V3 001	Método 20	¹ H RMN (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,92 (s a, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,02 (dt, J = 5,0, 16 Hz, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,28 - 5,42 (m, 2H), 4,61 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 4,52 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 3,77 - 4,04 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 2,70 - 2,91 (m, 2H)

Actividad biológica de compuestos de fórmula (I)

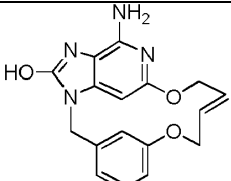
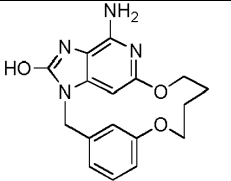
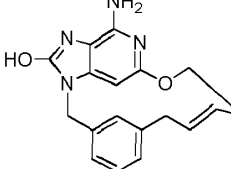
Descripción de ensayos biológicos

Evaluación de actividad de TLR7 y TLR8

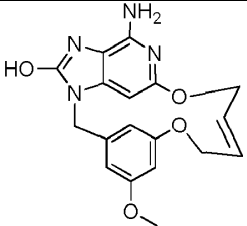
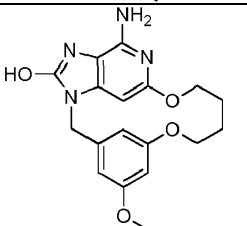
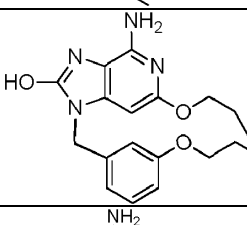
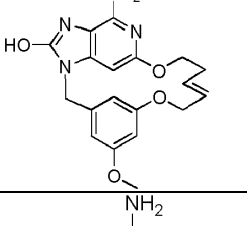
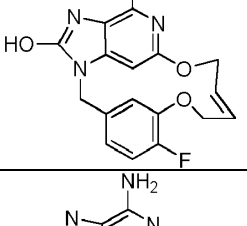
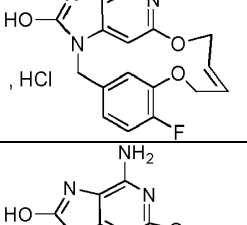
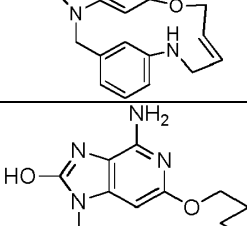
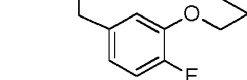
- 5 Se evaluó la capacidad de los compuestos para activar TLR7 y TLR8 humanos en un ensayo informador celular usando células HEK293 transfectadas de forma transitoria con un vector de expresión de TLR7 o TLR8 y la construcción informadora NFκB-luc. En resumen, se cultivaron células HEK293 en medio de cultivo (DMEM suplementado con FCS al 10% y glutamina 2 mM). Para la transfección de las células en placas de 15 cm, se desprendieron las células con Tripsina-EDTA, se transfectaron con una mezcla de plásmido CMV-TLR7 o TLR8 (1.700 ng), plásmido NFκB-luc (850 ng) y un reactivo de transfección, y se incubaron 48 horas a 37°C en una
- 10

- atmósfera humidificada de CO₂ al 5%. Las células transfectadas se lavaron después en PBS, se desprendieron con Tripsina-EDTA, y se resuspendieron en medio hasta una densidad de 1,25 x 10⁵ células/ml. Después se distribuyeron cuarenta microlitros de células en cada pocillo en placas de 384 pocillos, en las que ya estaban presentes 200 nl de compuesto en DMSO al 100%. Después de 6 horas de incubación a 37°C, 5% de CO₂, se determinó la actividad de luciferasa añadiendo 15 µl de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo, y se realizó la lectura en un generador de imágenes de microplaca ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Se generaron curvas de respuesta a dosis a partir de las mediciones realizadas por cuadruplicado. Se determinaron para cada compuesto los valores de las concentraciones eficaces más bajas (LEC), definidas como la concentración que induce un efecto que está al menos dos veces por encima de la desviación típica del ensayo.
- 5 En paralelo, se usó una serie similar de diluciones del compuesto (200 nl de compuesto en DMSO al 100%) con 40 µl por pocillo de células transfectadas con la construcción informadora NFκB-luc sola (1,25 x 10⁵ células/ml). Seis horas después de la incubación a 37°C, 5% de CO₂, la actividad de luciferasa se determinó añadiendo 15 µl de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer) a cada pocillo, y se realizó la lectura en un generador de imágenes de microplaca ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). Los datos de contrafiltro se presentan como LEC.
- 10 Medida de la producción de interferón en PBMC humanas
- La activación de TLR7 humano provoca una robusta producción de interferón por células dendríticas plasmacitoides presentes en sangre humana. Se evaluó el potencial de los compuestos para inducir interferón mediante la determinación de interferón en el medio acondicionado de células mononucleares de sangre periférica (PBMC). Se determinó la presencia de interferón en las muestras, usando una línea celular informadora de interferón que expresa de forma estable una construcción informadora de elementos sensibles estimulados por interferón (ISRE)-luc. El elemento ISRE con la secuencia TAGTTTCACTTCC es muy sensible al factor de transcripción STAT1-STAT2-IRF9, que se vuelve activo tras la unión de IFN-I al receptor de IFN. En resumen, se prepararon PBMC a partir de capas leucocitarias de al menos dos donantes usando un protocolo de centrifugación convencional en Ficoll. Las PBMC aisladas se resuspendieron en medio RPMI suplementado con suero AB humano al 10%, y se distribuyeron 2 x 10⁵ células/pocillo en placas de 384 pocillos que contenían los compuestos (70 µl de volumen total). Después de la incubación durante una noche de las PBMC con los compuestos, se transfirieron 10 µl de sobrenadante a placas de 384 pocillos que contenían 5 x 10³ células HEK-ISRE-luc/pocillo en 30 µl (sembradas el día anterior). Después de 24 horas de incubación, se midió la activación de los elementos ISRE ensayando la actividad de luciferasa usando 40 µl/pocillo de sustrato Steady Lite Plus (Perkin Elmer), y se midió con el generador de imágenes de microplaca ViewLux ultraHTS (Perkin Elmer). La actividad estimuladora de cada compuesto sobre las células HEK-ISRE-luc se presentó como LEC. La LEC indica a su vez el grado de activación de ISRE sobre la transferencia de una cantidad definida de medio de cultivo de PBMC. Se usó interferón alfa-2a recombinante (Roferon-A) como compuesto de control patrón.
- 20 Los valores de LEC para los compuestos en la tabla 2 sobre HEK293 TLR8-NFκB-luc y HEK293 NFκB-luc fueron mayores que la concentración ensayada más elevada (>10 µM para el compuesto 4 y >25 µM para todos los otros compuestos).
- 35

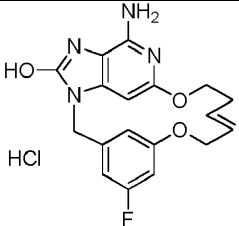
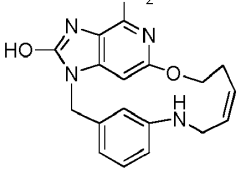
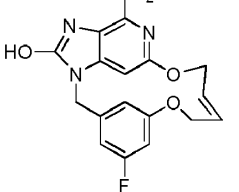
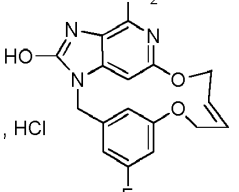
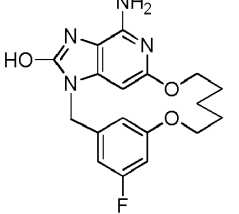
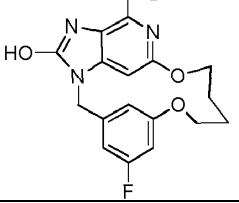
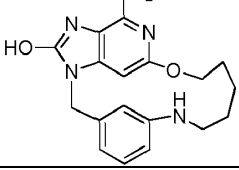
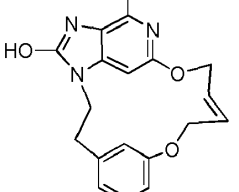
Tabla 2. Compuestos de fórmula (I)

n representa el número de experimentos realizados.					
#	Estructura	HEK293 TLR7-NFκB-luc (LEC; µM)	n	PBMC HEK-ISRE-luc (LEC; µM)	n
1		2,88	8	0,30	8
2		4,47	1	0,93	2
3		0,27	2	0,033	4

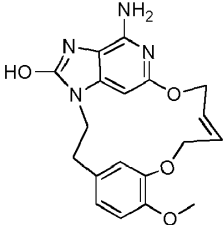
n representa el número de experimentos realizados.					
#	Estructura	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μM)	n
4		2,38	1	2,56	2
5		2,14	1	0,082	2
6		1	1	0,16	2
7		3,88	1	0,29	2
8		7,1	1	0,58	2
9		11,09	1	10,87	2
10		0,78	2	0,25	4
11		1,25	1	0,45	2

n representa el número de experimentos realizados.					
#	Estructura	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μM)	n
12		1,08	1	0,3	2
13		1,71	2	0,15	2
14		7,01	2	2,4	2
15		0,18	1	0,04	2
16		2,02	2	0,47	2
17		1,88	2	0,39	4
18		8,02	1	1,11	2
19		14,96	2	2,22	4

n representa el número de experimentos realizados.					
#	Estructura	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μM)	n
20		4,99	1	1,61	2
21		0,9	1	0,25	3
22		1,83	1	0,39	2
23		16,74	2	8,98	4
24				2,14	4
25		1,92	1	0,53	2
26		1,88	2	0,37	4
27		1,35	1	0,14	2

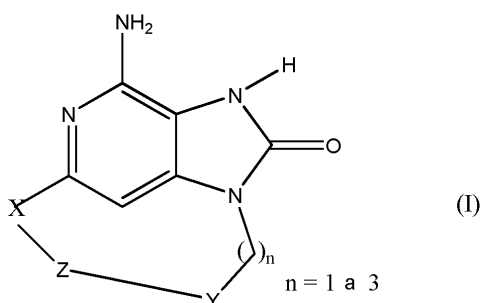
n representa el número de experimentos realizados.					
#	Estructura	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μM)	n
28		0,91	1	0,15	2
29		1,14	2	0,48	2
30		0,64	1	0,15	2
31		1,19	1	0,15	2
32		2,92	2	0,49	2
33		2,77	1	0,45	2
34		8,1	2	2,11	2
35		17,43	1	1,98	2

n representa el número de experimentos realizados.

#	Estructura	HEK293 TLR7-NFκB- <i>luc</i> (LEC; μM)	n	PBMC HEK-ISRE- <i>luc</i> (LEC; μM)	n
36		13,75	1	1,63	4

REIVINDICACIONES

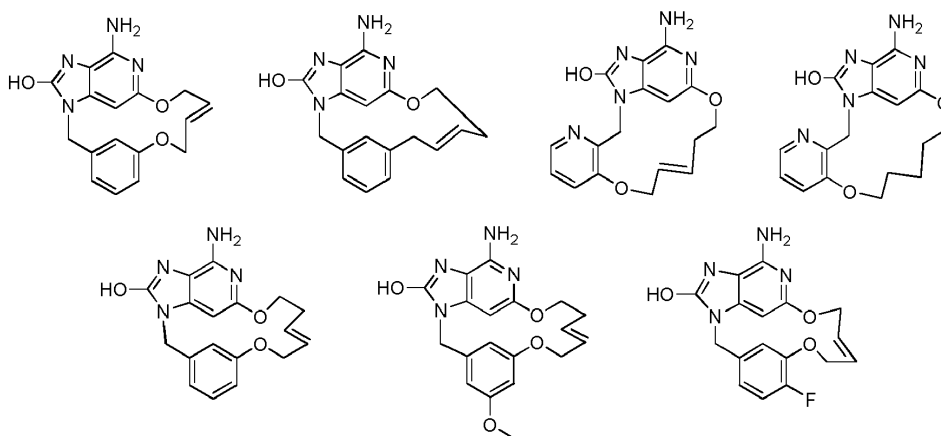
1. Compuesto que tiene la fórmula (I)



y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en el que

- 5 X es oxígeno, nitrógeno, o azufre
- Y representa un anillo aromático o anillo heterocíclico que comprende al menos un nitrógeno, opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₄, trifluorometilo o halógeno,
- Z representa alquilo C₁₋₁₀ saturado o insaturado opcionalmente sustituido con un alquilo o alquilhidroxilo;
- 10 o Z representa alquil C₁₋₆-NH-C(O)-alquil C₁₋₆-, alquil C₁₋₆-NH- o alquil C₁₋₆-NH-C(O)-alquil C₁₋₆-O-;
- o Z representa alquil C₁₋₁₀-O-, en el que dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo o alquilhidroxilo,
- o Z representa alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-, en el que dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo o alquilhidroxilo,
- 15 o Z representa alquil C₁₋₆-O-alquil C₁₋₆-O-, en el que dicho alquilo está insaturado o saturado y puede estar opcionalmente sustituido con un alquilo o alquilhidroxilo.

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



- 20 3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, junto con uno o más excipientes, diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
4. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3, para uso como un medicamento.
- 25 5. Un compuesto de fórmula (I) o una sal, solvato o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1 o 2, o una composición farmacéutica según la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de un trastorno en el que está implicada la modulación de TLR7.