

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 651 019**

51 Int. Cl.:

A61K 31/365 (2006.01)

C07D 313/00 (2006.01)

C07D 493/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2007 PCT/US2007/017754**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.02.2008 WO08021213**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2007 E 07811232 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2136799**

54 Título: **Compuestos macrocíclicos útiles como inhibidores de cinasas y de HSP90**

30 Prioridad:

11.08.2006 US 837154 P

13.11.2006 US 858731 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.01.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITE DE STRASBOURG (50.0%)
4 RUE BLAISE PASCAL
67070 STRASBOURG CEDEX, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WINSSINGER, NICOLAS;
BARLUENGA, SOFIA y
KARPLUS, MARTIN**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 651 019 T3

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

DESCRIPCIÓN

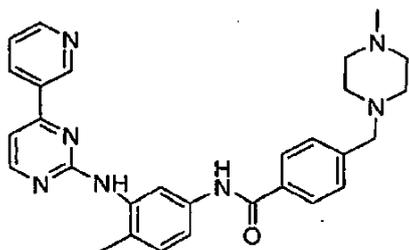
Compuestos macrocíclicos útiles como inhibidores de cinasas y de HSP90

Campo de la invención

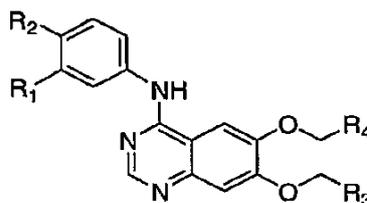
5 La presente invención se refiere a nuevos derivados, análogos e intermedios de los productos naturales radicicol y pochonin, y a sus síntesis. La presente invención se refiere además al uso de estos compuestos como inhibidores de cinasas y de la familia de enzimas conocida como proteína de choque térmico de 90 kDa (HSP90).

Antecedentes de la invención

10 A mediados de los años cincuenta, se descubrió que la fosforilación puede alterar reversiblemente la función de las enzimas mediante proteína cinasas que catalizan la fosforilación, o mediante fosfatasa implicadas en la etapa de desfosforilación. Estas reacciones cumplen una función esencial en regular muchos procesos celulares, especialmente las vías de transducción de señales. A fines de los años setenta, se descubrió que el factor de transformación del sarcoma virus Rous (v-Src) era una proteína cinasa, y también se descubrió que los forbol ésteres promotores de tumores eran potentes activadores de la proteína cinasa C, revelando la primera conexión conocida entre la enfermedad y la fosforilación anormal de la proteína. Desde entonces se ha descubierto que los defectos mecánicos de la transducción causan numerosos procesos oncogénicos y tienen una función en la diabetes, los trastornos inflamatorios y las enfermedades cardiovasculares. (T. Hunter, Cell, 100:113-127 (2000); P. Cohen, Nat. Rev. Drug Discov., 1:309 (2002)). Por tanto, los inhibidores selectivos de cinasa y fosfatasa han emergido como importantes dianas terapéuticas, y la inhibición de la actividad de fosforilación de cinasa es una de las estrategias más prometedoras para la quimioterapia. Ya se han aprobado tres fármacos inhibidores de cinasa: 20 Gleevec, que inhibe Abl, e Iressa y Tarceva, que inhiben EGFR.

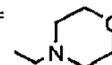


Gleevec (imatinib) - STI 571
inhibidor de la cinasa Abelson;
aprobado para leucemia mielógena crónica



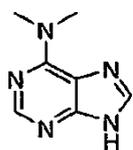
Tarceva (erlotinib) - OSI774
R1 = CCH; R2 = H; R3 = R4 = CH₂OCH₃

Iressa (gefitinib) - ZD1839
R1 = Cl; R2 = F; R3 = H; R4 =

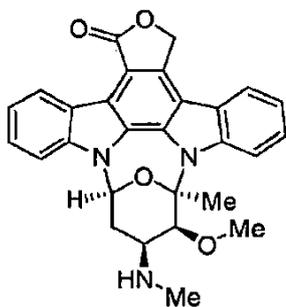


inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR); aprobado para cáncer de pulmón

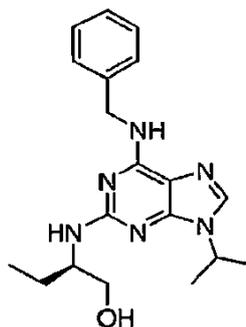
25 La modulación de la actividad de la proteína por fosforilación mediada por cinasa o desfosforilación mediada por fosfatasa de un residuo serina, treonina o tirosina está en el centro de la mayoría de los mecanismos de transducción de señales. (T. Hunter, Cell, 100:113 (2000)). Los inhibidores de moléculas pequeñas tales como 6-dimetilaminopurina y estaurosporina fueron instrumentales para esclarecer la importancia de dichos mecanismos de fosforilación y arrojaron luz sobre la función biológica de las cinasas. Las cinasas se unen a ATP con un K_m de 0,1-10 μM, y transfieren el grupo -γ-fosfato selectivamente a un residuo específico de una proteína determinada. El dominio central de las cinasas, que consiste en el sitio de unión a ATP con los residuos implicados en la reacción de fosfotransferencia, se conserva altamente en todo el quinoma. (G. Manning et al., Science, 298:1912 (2002)). Esto 30 lleva a la especulación de que los inhibidores que se dirigen a este saco de unión al ATP conservado no solamente tendrían que competir con el ATP presente en alta concentración (mM) sino que además necesariamente carecerían de selectividad. El descubrimiento de que las purinas modificadas tales como (R)-roscovitina fueron inhibidores potentes y bastante selectivos (L. Meijer y E. Raymond, Acc. Chem. Res., 36:417 (2003)) refutó la noción e inspiró la síntesis de bibliotecas combinatorias alrededor del andamio de purina (Y. T. Chang et al., Chem. Biol., 6:361 (1999); S. Ding et al., J. Am. Chem. Soc., 124:1594 (2002)), produciendo importantes ventajas. (N. S. Gray et al., Science, 35 281:533 (1998); M. Knockaert et al., Chem. Biol., 7:411 (2000)).



6-dimetil-aminopurina



estaurosporina



(R)- roscovitina

En este sentido, se han investigado las lactonas macrocíclicas de ácido resorcíclico. Los arquetipos de esta clase de compuestos son radicol y pochonin relacionados, que son un grupo estructuralmente relacionado de metabolitos secundarios aislados del género de hifomicetos clavicipitáceos *Pochonia*, como la cepa de *Pochonia chlamydosporia* var. P0297. Véase, p. ej., V. Hellwig et al., *J. Natural Prod.*, 66(6):829-837 (2003). Los derivados halohidrina y oxima de radicol se prepararon y evaluaron por su actividad inhibidora de v-src tirosina cinasa, antiproliferativa y antitumoral *in vitro* (T. Agatsuma et al., *Bioorg. & Med. Chem.*, 10(11):3445-3454 (2002).

Al igual que las cinasas, las proteínas de choque térmico (HSP) interactúan con ATP y son importantes dianas para controlar la enfermedad, no obstante, tienen un efecto mecánico diferente. Inmediatamente después de la exposición a un estrés tal como calor, hipoxia o acidosis, las células en la mayoría de los tejidos aumentan rápidamente la tasa de producción de las HSP. Se cree ahora que las HSP son chaperonas moleculares, es decir, previenen asociaciones incorrectas y ayudan en el correcto pliegue de otras proteínas celulares colectivamente denominadas clientes y sustratos. Las HSP también se encuentran en asociación con tumores y otras afecciones patofisiológicas. De hecho, las proteínas chaperonas facilitan la supervivencia de las células tumorales en entornos de estrés facilitando la tolerancia de alteraciones dentro de la célula. Las HSP son ubicuas, altamente conservadas entre la especie, y usualmente se clasifican por peso molecular en las siguientes familias principales: HSP100, HSP90, HSP70, HSP60 y HSP pequeñas. Estas familias tienen diferencias estructurales y funcionales, pero funcionan cooperativamente en diferentes etapas del pliegue de proteínas. HSP90 ha llamado particularmente la atención debido a su asociación con muchos tipos de moléculas de señalización como v-Src y Raf que cumplen una función crítica en la transformación maligna y el desarrollo de metástasis. Por lo tanto, se desean los inhibidores de HSP90 para diseñar quimioterapias, y también para esclarecer la interacción en redes de señalización complejas.

Las proteínas de choque térmico 90 (Hsp90) son proteínas chaperonas ubicuas que mantienen la conformación correcta de muchas proteínas "clientes" (véanse Kamal et. al. *Trends Mol. Med.* 2004, 10, 283-290; Dymock et. al. *Expert Opin. Ther. Patents* 2004, 14, 837-847; Isaacs et. al. *Cancer Cell*, 2003, 3, 213; Maloney et. al. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2002, 2, 3-24 y Richter et. al. *J. Cell. Physiol.* 2001, 188, 281-290), y están implicadas en el pliegue, la activación y el ensamblaje de una amplia gama de proteínas, incluidas las proteínas clave en la transducción de señales, el control del ciclo celular y la regulación de la transcripción. Los investigadores han descrito que las proteínas chaperonas HSP90 se asocian con importantes proteínas de señalización, como los receptores de hormonas esteroides y proteína cinasas, incluida, p. ej., las cinasas de las familias Raf-1, EGFR, v-Src, Cdk4 y ErbB-2 (Buchner, *TIBS*, 1999, 24, 136-141; Stepanova et. al., *Genes Dev.* 1996, 10, 1491-502; Dai et. al., *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 22030-4). Los estudios indican además que ciertas co-chaperonas, p. ej., Hsp70, p60/Hop/Stil, Hip, Bag1, HSP40/Hdj2/Hsj1, inmunofilinas, p23 y p50, pueden ayudar a HSP90 en su función (véase, por ejemplo Caplan, *Trends in Cell Biol.*, 1999, 9, 262-268). La inhibición de Hsp90 causa que estas proteínas clientes adopten conformaciones aberrantes, y estas proteínas anormalmente plegadas son rápidamente eliminadas por la célula mediante ubiquitinación y degradación de proteosomas. Cabe destacar que la lista de proteínas clientes Hsp90 incluye una serie de oncogenes notorios. Cuatro de ellas son dianas de cáncer clínicamente validadas: HER-2/neu (Herceptin® (trastuzumab)), Bcr-Abl (Gleevec® (mesilato de imatinib)), el receptor de estrógenos (tamoxifeno) y el receptor de andrógenos (Casodex® (bicalutamida)), mientras que otras cumplen una función crítica en el desarrollo del cáncer. Algunos de los clientes de Hsp90 más sensibles están implicados en la señalización del crecimiento (Raf-1, Akt, cdk4, Src, Bcr-Abl, etc). En contraste, pocos genes supresores de tumores, si es que alguno, parecen ser clientes de Hsp90 (para listas de proteínas clientes, véanse Pratt et. al. *Exp. Biol. Med.* 2003, 228, 111-133; Workman et. al. *Cancer Lett.* 2004, 206, 149-157 y Zhang et. al. *J. Mol. Med.* 2004, 82, 488-499.), y en consecuencia, la inhibición de Hsp90 tiene un efecto general antiproliferativo. Asimismo, algunas proteínas clientes están implicadas en otros procesos fundamentales de tumorigénesis, a saber evasión de apoptosis (p. ej., Apaf-1, RIP, Akt), inmortalidad (p. ej., hTert), angiogénesis (p. ej., VEGFR, Flt-3, FAK, HIF-1) y metástasis (c-Met).

No obstante, los inhibidores de HSP medicinales deben ser selectivos porque las HSP también cumplen una función constructiva. Bajo condiciones sin estrés, HSP90 es una de las proteínas más abundantes presentes en las células

eucarióticas, representando entre 1-2% del contenido de proteínas celulares totales y aumentando solamente aproximadamente dos veces cuando las células se estresan. Tras unirse con la cliente nativa, HSP90 es una proteína constitutiva esencial, p. ej., para pliegue de polipéptidos incipientes, transporte de proteínas por las membranas y para renovación de proteínas normales. Asimismo, HSP90 cumple una función crucial en la regulación post-traducción de moléculas de señalización, conduciendo a su activación. HSP90 excepcionalmente funciona sola, sino que en cambio suele funcionar con la chaperona HSP70, con co-chaperonas (HSP40, CDC37/p50, AHA1, p23) y con proteínas accesorias.

Las numerosas proteínas clientes de HSP90 cumplen una función crucial en el control del crecimiento, la supervivencia celular y los procesos de desarrollo, y se sabe que esos clientes incluyen las tirosina cinasas de los receptores, serina/treonina cinasas, receptores de hormona esteroidea, factores de transcripción y telomerasa. Los mutantes oncogénicos de clientes son también clientes en sí mismos pero tienen mayores requerimientos de la función de HSP90, por ejemplo, la tirosina cinasa v-SRC mutante requiere más capacidad de pliegue de la proteína del ensamblaje cooperativo de HSP90 de las proteínas (Y. Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 96:109 (1999); .H. Oppermann et al., *Ibid.*, 78:1067 (1981); L. Whitesell et al., *Ibid.*, 91:8324 (1994). Asimismo, las mutaciones de la proteína supresora de tumores p53 conducen al defecto genético molecular más común hallado en cáncer humano, y la mayoría de los mutantes p53 exhiben interacciones extendidas con HSP90 (probablemente debido a conformaciones aberrantes), previniendo su ubiquitilación usual y la degradación subsiguiente por el proteasoma (M.V. Blagosklonny et al., *Ibid.*, 93:8379 (1996). No obstante, a pesar de la participación ubicua, los clientes de HSP90 son principalmente proteínas de señalización pro-crecimiento, y su función de chaperonas se subvierte durante la oncogénesis, conduciendo al desarrollo de transformación maligna y al mantenimiento de fenotipos transformados.

Además de actividad anticáncer y antitumorígenica, los inhibidores de HSP90 también se han implicado en una amplia variedad de otras utilidades, incluido el uso como agentes anti-inflamación, agentes de enfermedad anti-infecciosos, agentes para tratar la autoinmunidad, agentes para tratar la isquemia y agentes útiles para tratar enfermedades neurodegenerativas y para promover la regeneración nerviosa (véase M. Waza et al, Nature Med. 11:1088 (2005); Rosen et al., WO 02/09696; PCT/US01/23640; Degranco et al., WO 99/51223; PCT/US99/07242; patente de EE. UU. Gold, núm. 6.210.974 B1). Hay informes de la bibliografía de que los trastornos fibrogenéticos, entre otros esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoidea, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar, pueden ser tratables. (Strehlow, WO 02/02123; PCT/US01/20578).

Las ansamicinas y los otros inhibidores de HSP90 por lo tanto son muy promisorios para el tratamiento y/o la prevención de muchos tipos de trastornos. No obstante, muchos de los inhibidores de Hsp90 derivados de productos naturales exhiben deficiencias farmacéuticas; su insolubilidad relativa los hace difíciles de formular y administrar, y no se sintetizan fácilmente, y actualmente deben, por lo menos en parte, generarse a través de la fermentación. Además, la toxicidad limitante de la dosis de las ansamicinas es hepática. Por ejemplo, el inhibidor semisintético 17-alilamino,17-desmetoxi-geldanamicina (17-AAG), actualmente en ensayos clínicos de fase II, es costoso de fabricar, difícil de formular (el protocolo clínico NCI consiste en inyectar una disolución de DMSO de 17-AAG) y actualmente se administra solamente por vía parenteral. Si bien el análogo de 17-dimetilaminoetilamino (17-DMAG) es más soluble, exhibe todos los efectos colaterales de 17-AAG además de hemorragia gastrointestinal en estudios de toxicidad preclínica (Glaze et. al. Proc. Am. Assoc. Cancer. Res. 2003, 44, 162-162 and Eiseman et. al. Cancer Chemother. Pharmacol. 2005, 55, 21-32). Radicol (RC), otro inhibidor de Hsp90 derivado de productos naturales, es poco soluble en agua y es inactivo en modelos de xenoinjerto de tumores. Los derivados de oximas semisintéticos de radicol proporcionan mejor solubilidad y prácticamente mejoraron el perfil farmacológico en modelos murinos, pero todavía se limitan a la administración intravenosa (Ikuina et. al. J. Med. Chem. 2003, 46, 2534-2541. Asimismo, radicol y sus oximas contienen un anillo oxirano que ha sido visto como responsable de la estabilidad y toxicidad, promoviendo la síntesis de cicloproparadicol: Yang et. al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 7881 y 2003, 125, 9602-9603.) A pesar del potencial de las ansamicinas, son por lo tanto necesarios los inhibidores de HSP90 alternativos.

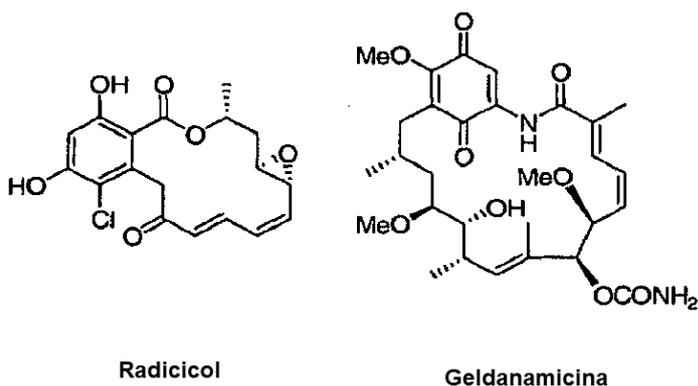
Se han buscado los inhibidores oralmente activos completamente sintéticos de Hsp90 para proporcionar opciones de esquemas de dosificación más flexibles, y para evitar posiblemente los efectos colaterales de los inhibidores de productos naturales. Chiosis et al. describieron el diseño y la síntesis de análogos de purina que imitan la geldanamicina y otras ansamicinas en su capacidad de unirse al saco de unión a ATP de, HSP90, y por ende de inhibirla. Véase la solicitud de patente internacional PCT/US01/46303 (WO 02/36075; Chemistry & Biology 8:289-299 (2001). Los compuestos específicos que describieron Chiosis et al. incluyeron una entidad de trimetoxibencilo sustituida en las posiciones 3, 4 y 5. Usando los ensayos de unión de geles, estos demostraron unir HSP90 aproximadamente 20 veces menos ávidamente que 17-AAG.

Más recientemente, se han descrito otros inhibidores de nuevos Hsp90 derivados de productos sintéticos (p. ej., PU3 y CCT018159; véanse Chiosis et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002, 10, 3555-3564; Vilenchik et. al. Chem. Biol. 2004, 11, 787-797; Chiosis et. al. WO 0236075, 2002; Drysdale et. al. WO 03/055860 A1, 2003; Wright et. al. Chem. Biol. 2004, 11, 775-785; Dymock et. al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 325-328; Dymock et. al. J. Med. Chem. 2005, 48, 4212-4215. Structure of Hsp90 in complex with PU3 pdb code 1UY6, and with PU24FCI: pdb code 1UYF y Clevenger et. al. Org. Lett. 2004, 6, 4459-4462). Las estructuras de estos inhibidores se diseñaron usando las estructuras cristalinas de Hsp90 en complejo con ATP, geldanamicina o radicol. Las 8-benciladeninas tales como

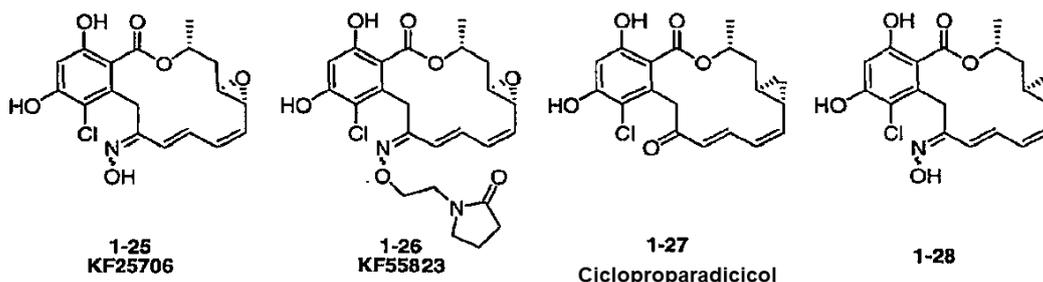
PU3 se diseñaron para adoptar la misma conformación con forma de C que la geldanamicina (Chiosis et. al. *Current Cancer Drug Targets*, 2003, 3, 371-376) con el anillo adenina señalando al sitio de unión a adenina (región bisagra), y el anillo trimetoxibenceno emulando el enlace H que acepta la naturaleza del anillo quinona de geldanamicina. El anillo benceno de PU3 no fue diseñado para tener exactamente la misma orientación que el anillo quinona de geldanamicina. En cambio, el resto trimetoxibenceno se diseñó para señalar en la misma dirección general y formar un enlace hidrógeno con Lys112, un aminoácido que forma un enlace hidrógeno con el anillo quinona de geldanamicina.) La estructura cristalina recientemente obtenida de Hsp90 en complejo con PU3 confirmó que el anillo purina ocupa la posición normalmente ocupada por ADP/ATP, pero el anillo benceno señala en una dirección opuesta a la pronosticada, para formar una interacción apilada de π con Phe138. No obstante, PU3 inhibe Hsp90 (ensayo de degradación de HER-2, HER-2 $CI_{50}=40 \mu M$) y proporcionó un punto de partida valioso para posterior optimización. Los estudios de actividad de la estructura basados en PU3 condujeron al PU24FC1 (HER-2 $CI_{50}=1,7 \mu M$) más activo que subsiguientemente también se co-cristalizó con Hsp90. Cuando PU24FC1 se formuló en DMSO/EtOH/disolución salina tamponada con fosfato 1:1:1 y se administró por vía intraperitoneal a ratones que portaban tumores de xenoinjertos MCF-7, indujo con 100-300 mg/kg la reducción de HER-2 y Raf-1, una respuesta farmacodinámica consistente con la inhibición de Hsp90, y con 200 mg/kg reprimió significativamente el crecimiento del tumor. Se necesitaron muy altas dosis (500-1000 mg/kg) de PU24FC1 para observar una respuesta de farmacodinámica similar tras la administración oral, y no se indicó que 8-benciladenina inhibiera el crecimiento del tumor por la vía oral. En nuestras manos, PU24FC1 demostró ser demasiado insoluble para formularse eficazmente y administrarse oralmente. Hasta el momento, a pesar de los amplios estudios de SAR para mejorar la potencia y las propiedades de farmacocinética, los inhibidores de Hsp90 no han demostrado actividad en modelos animales de cáncer humano (xenoinjertos) cuando se administraron por vía oral.

El descubrimiento de las 8-benciladeninas condujo al diseño de 8-sulfaniladeninas (Kasibhatla et. al. WO 3037860, 2003 y Llauger et. al. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 2892-2905), ejemplificado por 8-(2-yodo-5-metoxi-fenilsulfanil)-9-pent-4-inil-9H-purin-6-ilamina, que exhibió excelente potencia en varios ensayos basados en células, pero fue poco soluble en agua y no tuvo suficiente biodisponibilidad oral en formulaciones clínicamente aceptables.

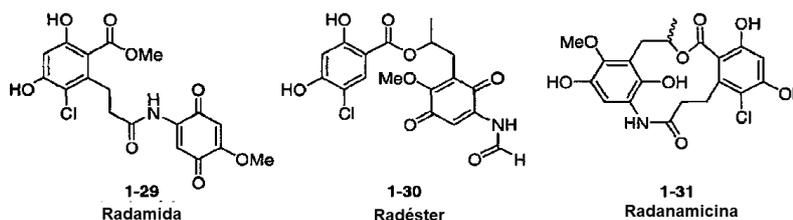
Cuando se inhibe la HSP90, sus clientes se degradan, es decir, la proteína desplegada es ubiquitinada, seguida de hidrólisis mediada por proteasomas. La mayoría de los inhibidores descritos hasta el momento se unen al dominio N-terminal (*vide infra*), pero se describe que algunos interactúan con el dominio C-terminal; HSP90 tiene sitios de unión a ATP en ambos sitios. La función del término C de HSP90 no está del todo clara, pero los compuestos que interactúan en este dominio obstaculizan claramente la función de HSP90 y tienen efectos anticáncer. Se ha descubierto que algunas lactonas ácidas resorcílicas inhiben la HSP90, y por lo tanto los productos naturales radicol y geldanamicina (P. Delmotte y J. Delmotte-Plaquee, *Nature* (Londres), 171:344 (1953); y C. DeBoer et al., *J Antibiot* (Tokio), 23:442 (1970), respectivamente) demostraron suprimir el fenotipo transformado de Src activado por expresión celular (H.J. Kwon et al., *Cancer Research*, 52:6926 (1992); Y. Uehara et al., *Virology*, 164:294 (1988)). Se ha descrito que los compuestos relacionados tales como herbimicina tienen efectos similares (S. Omura et al., *JAntibiot* (Tokio), 32:255 (1979)).



Otras lactonas ácidas resorcílicas (RAL) estudiadas en este sentido incluyen 17-alilamino-17-demetoxigeldanamicina (17AAG) (D.B. Solit et al., *Clin. Cancer Res.*, 8:986 (2002); L.R. Kelland et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 91:1940 (1999)); 17DMAG (J.L. Eiseman et al., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, 55:21-32 (2005)); IPI-504 (J. Ge et al., *J. Med. Chem.*, 49:4606 (2006)); derivados de oxima tales como KF25706 (S. Soga, et al., *Cancer Res.*, 59:2931 (1999)) y KF55823 (S. Soga et al., *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 48:435 (2001)); y Danishefsky et al.'s cycloproparadicol (A. Rivkin et al., *Ibid.*, 44:2838 (2005)). Las variantes estructuralmente relacionadas incluyen inhibidores químicos que tienen carboxiresorcinol de radicol y benzoquinona de geldanamicina (R.C. Clevenger y B.S. Blagg, *Org. Lett.*, 6:4459 (2004); G. Shen y B.S. Blagg, *Ibid.*, 7:2157 (2004); G. Shen et al., *J. Org. Chem.*, 71:7618 (2006)).

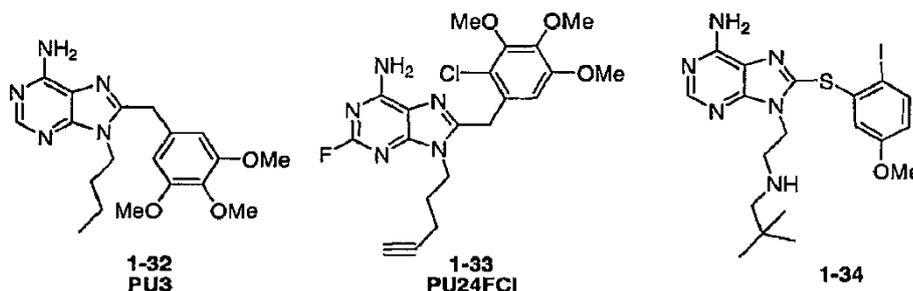


Inhibidores de HSP90 basados en radicicol



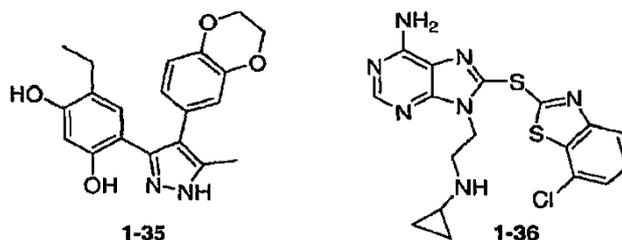
Inhibidores quiméricos de HSP90

- 5 Se han estudiado las purinas tales como PU3 en un intento de diseñar moléculas pequeñas que se ajusten al sitio de unión a ATP de HSP90 (G. Chiosis, et al., *Chem Biol* 8, 289-299 (2001); G. Chiosis, et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 10:3555 (2002); L. LLauger, et al., *J. Med. Chem.*, 48:2892 (2005); H. He et al., *Ibid.*, 49:381 (2006); M.A. Biamonte et al., *Ibid.*, 49:817 (2006)).



- 10 Inhibidores de HSP90 diseñados en base a purina

Los pirazoles (1-35) (M.G. Rowlands et al., *Anal. Biochem.*, 327:176 (2004); B.W. Dymock et al., *J. Med. Chem.*, 48:4212 (2005)) y las benzotiazolotio-purinas (1-36) (L. Zhang, et al., *J. Med. Chem.*, 49:5352 (2006)) se han descrito recientemente también como inhibidores de moléculas pequeñas de estas enzimas.

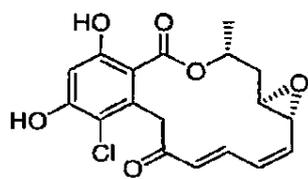


- 15 Otras clases de inhibidores de HSP90

Radicicol ha sido de particular interés. Un macrólido de 14 miembros, y también conocido como monorden, radicicol, es un ligando potente, altamente competitivo y altamente selectivo para el saco de unión a ATP de HSP90. HSP90 es una ATPasa más que una cinasa, y su saco de unión a ATP tiene un pliegue Bergerat (A. Bergerat et al., *Nature*, 386:414 (1997); R. Dutta y M. Inouye, *Trends Biochem. Sci.*, 25:24 (2000)) que es distinto de los sacos de unión a ATP de las cinasas. (S. M. Roe et al., *J. Med. Chem.*, 42:260 (1999)). Se ha despertado un considerable interés en las aplicaciones medicinales del radicicol después de los hallazgos iniciales. (Véanse patente de EE. UU. núm. 6.946.456; y publicaciones de solicitudes de patentes de EE. UU. núm. 2003-0211469, 2004-0102458, 2005-

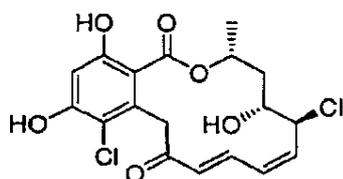
20

0074457, 2005-0261263, 2005-0267087, 2006-0073151, 2006-0251574, 2006-0269618, 2007-0004674 y 2007-0010432).



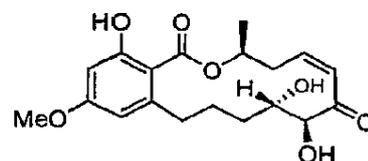
radicicol

inhibidor de HSP-90 (20 nM)
estructura cocrystalina



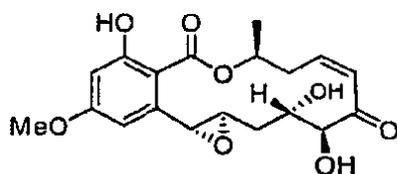
pochonin C

inhibidor de Helicasa-primasa



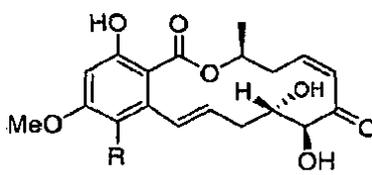
LL-783,277

inhibidor de MEK (4 nM)



hipotemicina

Inhíbe la función de Ras
(ensayo celular)

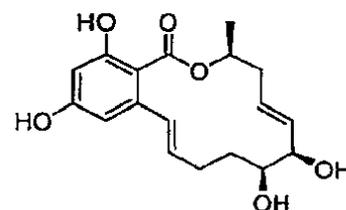


LL-Z1640-2: R = H;

inhibidor TAK-1 (8,1 nM)

F87-2509.04: R = OMe;

Promueve la degradación de genes que contienen ARE
(ensayo celular)



aigialomicina D

CDK1/ ciclina B (5,7 mM)
CDK5/p25 (5,8 mM)

- 5 Sorprendentemente, se sabe que algunos macrólidos resorcíclidos que son análogos próximos de radicicol inhiben las cinasas pero *no* la HSP90. De hecho, se halló que LL-Z1640-2 es un inhibidor potente y selectivo de TAK1 cinasa para el cual el radicicol y otros resorcíclidos no fueron activos. (J. Ninomiya-Tsuji et al., J. Biol. Chem., 278:18485 (2003); P. Rawlins et al., Int. J. Immunopharma., 21:799 (1999); K. Takehana et al., Biochem. Biophys. Res. Comm., 257:19 (1999); A. Zhao et al., J. Antibiotics, 52:1086 (1999)). LL-783,277 estrechamente relacionado, en donde una de las olefinas ha sido reducida, es un potente inhibidor de MEK cinasa. (A. Zhao et al., J. Antibiotics 52:1086 (1999)). Se descubrió que el compuesto F87-2509.04 induce la degradación de ARNm que contiene elementos ricos en AU (ARE) (T. Kastelic et al., Cytokine, 8:751 (1996)) y que la hipotemicina inhibe la señalización celular mediada por Ras. (H. Tanaka et al., Jap. J. Cancer Res., 90:1139 (1999)). Hemos demostrado recientemente que la aigialomicina D es un inhibidor de CDK. (S. Barluenga et al., Angew. Chem., Int. Ed., 46(24):3951 (2006)).
- 10
- 15 Otra clase de análogos de radicicol sí inhiben la HSP90. Pochonin D es un potente inhibidor de HSP90. (E. Moulin et al., J. Am. Chem. Soc., 127(19):6999 (2005)). Y se ha descrito que pochonin A es un inhibidor de 90 nM de HSP90. Se halló que pochonin C es un inhibidor de helicasa-primasa del herpes, una ATPasa más que una cinasa. (V. Hellwig et al., J. Nat. Prod., 66:829 (2003)). Si bien radicicol y pochonin C son estructuralmente muy similares, poseen conformaciones muy diferentes en disolución, y diferentes actividades biológicas. (S. Barluenga et al., Chem. Eur. J., 11:4935 (2005)). Por lo tanto, parecería que la "flacidez" del macrocíclico puede cumplir una función esencial en las diferencias inhibitoras entre macrólidos de ácido resorcíclido, y en cualquier caso hace que esos efectos sean difíciles de pronosticar con métodos teóricos.
- 20

Se habían conocido algunos resorcíclidos y macrólidos como inhibidores de cinasa o fosfatasa (patentes de EE. UU. núm. 5.674.892; 5.728.726; 5.731.343; y 5.795.910), o por inhibir otras enzimas (patente de EE. UU. núm. 5.710.174 que inhibe la catálisis de FXIIIa de reticulación de fibrina). Los macrólidos de ácido resorcíclido también se emplearon para indicaciones médicas (patentes de EE. UU. núm. 3.453.367; 3.965.275; 4.035.504; 4.670.249; 4.778.821; 4.902.711; y 6.635.671).

25

Radicalol y los pochonins son productos naturales; Los intermedios para sintetizar algunos de sus análogos se pueden obtener por fermentación, no obstante depender solamente de esos productos naturales o sus derivados de fermentación limita en gran medida la gama de compuestos. Por consiguiente, se han sintetizado una serie de macrólidos de ácido resorcíclido nuevos. Muchos de estos son compuestos zearalano y compuestos relacionados en los que el anillo macrocíclico no contiene un doble enlace carbono-carbono que no sea entre carbonos del anillo fenilo. (patentes de EE. UU. serie. 3.373.038; 3.586.701; 3.621.036; 3.631.179; 3.687.982; 3.704.249; 3.751.431; 3.764.614; 3.810.918; 3.836.544; 3.852.307; 3.860.616; 3.901.921; 3.901.922; 3.903.115; 3.957.825; 4.042.602; 4.751.239; 4.849.447; y 2005-0256183). También se han descrito las síntesis para macrólidos de ácido

30

35

resorcíclico caracterizadas por un doble enlace entre los carbonos del anillo, fuera del anillo fenilo. (patentes de EE. UU. núm. serie. 3.196.019; 3.551.454; 3.758.511; 3.887.583; 3.925.423; 3.954.805; y 4.088.658). La mayoría de estos macrociclos son macrociclos de 14 miembros, pero las síntesis también se han descrito para los análogos de macrociclos de 12 miembros. (patentes de EE. UU. núm. serie. 5.710.174; 6.617.348; y 2004-0063778. y publicación PCT núm. WO 02/48135)

También se han descrito las síntesis para compuestos relacionados con radicicol que tienen dos dobles enlaces no aromáticos y o bien un haluro o un grupo 1,2-oxo (es decir, un epóxido) en el anillo macrocíclico. (patentes de EE. UU. núm. serie. 4.228.079; 5.597.846; 5.650.430; 5.977.165; 7.115.651; y documentos de patentes japonesas núm. JP 6-279279A, JP 6-298764A, JP 9-202781A, JP 10-265381A2; y JP 2000-236984). Las síntesis de oximas de compuestos relacionados con radicicol se describen en las patentes de EE. UU. de núm. de serie 5.977.165; 6.239.168; 6.316.491; 6.635.662; 2001-0027208; 2004-0053990; documento de patente japonesa núm. JP 2003-113183A2; y publicación PCT núm. WO 99/55689 La síntesis de ciclopropano-análogos de radicicol se describe en la patente de EE. UU. núm. 7.115.651 y en la publicación de patente PCT núm. WO 05/061481. Las síntesis de algunos análogos de macrólidos de ácido resorcíclico se describen en la publicación de patente de EE. UU. núm. 2006-0247448 y en la publicación PCT núm. WO 02/48135. También se ha sintetizado radicicol, además de los Pochonins A y C. (S. Barluenga et al., *Angew. Chemie*, 43(26):3467-3470 (2004); S. Barluenga et al., *Chemistry - A European Journal*, 11(17):4935-4952 (19 de agosto de 2005); E. Moulin et al., et al., *Organic Letters*, 7(25):5637-5639 (8 de diciembre de 2005).

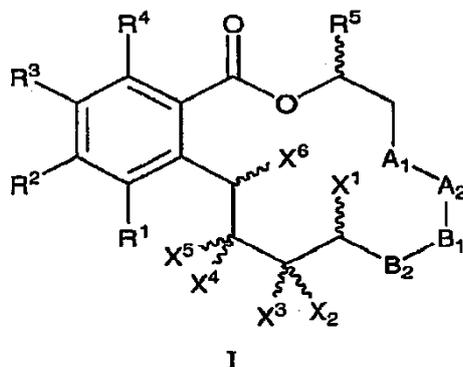
A pesar del progreso anteriormente descrito, los biólogos químicos siguen experimentando una capacidad limitada de bloquear la actividad de cinasas específicas con el fin de deconvolucionar la función de las cinasas específicas dentro de las redes de señalización complejas. Las moléculas pequeñas que pueden penetrar en las células son prometedoras para resolver este problema. Y se ha vuelto cada vez más obvio que la función biológica de las cinasas a menudo es regulada por su conformación, que a su vez es regida por su nivel de fosforilación y por asociaciones intra- e inter-moleculares. Los inhibidores de moléculas pequeñas también tienen el potencial de discriminar entre las distintas conformaciones de una cinasa determinada, por lo tanto las moléculas pequeñas ofrecen un medio para examinar las respectivas funciones de esas conformaciones. Lamentablemente, la gama de inhibidores de cinasas conocidos no puede aún respaldar la gama completa del trabajo realizado para analizar las funciones de los diversos miembros del quinoma. Este no es un objetivo exclusivamente académico, ya que la racionalidad del diseño del fármaco continuará sufriendo hasta comprender los mecanismos de las cinasas y su selectividad.

Por lo tanto, existe una necesidad continua de inhibidores de cinasas e inhibidores de HSP90 que tengan mejor potencia y selectividad. Asimismo, el diseño y la síntesis de dichos inhibidores y de bibliotecas dirigidas de inhibidores siguen siendo un reto, por ende existe una necesidad continua de métodos sintéticos mejorados.

Compendio de la invención

Se describen nuevos análogos de pochonin-macrolídeos de las fórmulas I, II, III, IV y V, sus tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, ésteres o profármacos, y composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos para el tratamiento de trastornos mediados por cinasa o mediados por HSP90. También se describen métodos para el tratamiento de trastornos mediados por cinasa o mediados por HSP90 que usan los compuestos de las fórmulas I, II, III, IV y V. Los compuestos de la invención son activos como inhibidores de cinasas e inhibidores de HSP90. Además, se describen procesos mejorados para la preparación de compuestos susceptibles a tecnologías de síntesis automatizadas.

En una primera realización principal, se describe un compuesto de fórmula I, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



45 en donde:

R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquilo sustituido, alquilo inferior, alqueno, alquino, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OH, OR, NH₂, N(R)₂, SR, S(O)R, S(O)₂R, -SO₂N(R)₂, -N(R)SO₂R, -N(CO)R, -N(CO)N(R)₂, -N(CO)OR, -O(CO)R, -(CO)R, -(CO)OR, -(CO)N(R)₂, -O(CO)OR, o -O(CO)N(R)₂, en donde cada R puede ser igual o diferente;

5 A₁ y A₂ juntos son -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)-, -CH(halógeno)-CH(OH)-, 1,2-ciclopropadiilo o 1,2-oxirano;

B₁ y B₂ juntos son -CH₂-CH₂- o B₁ y B₂ juntos representan un enlace covalente, en donde cada R puede ser igual o diferente;

10 X¹ es hidrógeno, halógeno, OH, OR, NH₂, N(R)₂, NH-OR, SR, S(O)R, S(O)₂R, -NH-O-(CH₂)_n-CO₂-R, -NH-O-(CH₂)_n-CON(R)₂; o X₁ junto con X₂ o X₃ representa un enlace covalente, en donde cada R puede ser igual o diferente;

X⁴ y X⁵ juntos son =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR o =N-N-SO₂R, en donde los grupos -OR, -O-(CH₂)_nCOOR, -O-(CH₂)_nCON(R)₂, -N(R)₂, -N-SOR o -N-SO₂R unidos al nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; o uno de X₄ y X₅ es hidrógeno y el otro es OH, OR, O(CO)R, O(CO)OR, O(CO)N(R)₂, -(CH₂)_nC(O)OR o -(CH₂)_nC(O)N(R)₂, y n es 0, 1, 2 o 3; o uno de X₄ y X₅ junto con X⁶ representa un enlace covalente y el otro de X⁴ y X⁵ es OH, OR, O(CO)R, O(CO)OR, -N(R)₂ o O(CO)N(R)₂, en donde cada R puede ser igual o diferente;

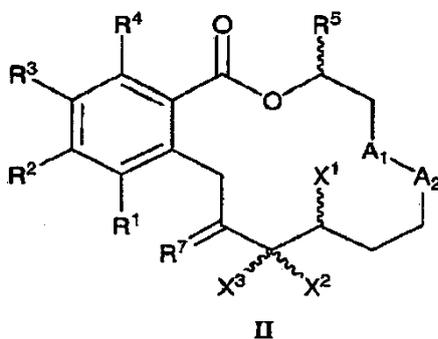
15

X⁶ es hidrógeno o X⁶ junto con uno de X⁴ y X⁵ representa un enlace covalente; y

20 R es hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquilo inferior, acilo, arilo, acarilo, arilalquilo incluido bencilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, un grupo protector; o dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una segunda realización principal, se describe un compuesto de fórmula II, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



25 en donde , R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁, A₂, X¹, X² y X³ son como se han definido para la fórmula I anterior; y

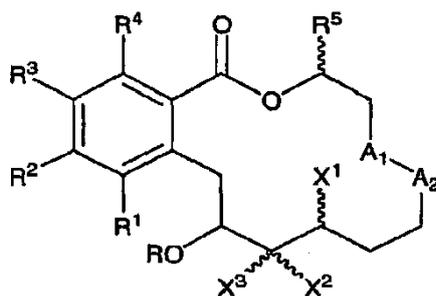
R⁷ es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR o =N-N-SO₂R, en donde los grupos -OR, -O-(CH₂)_nCOOR, -O-(CH₂)_nCON(R)₂, -N(R)₂, -N-SOR o -N-SO₂R unidos al nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; y en donde R puede ser igual o diferente.

En una sub-realización de fórmula II, A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-.

30 En otra sub-realización de fórmula II, A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

Incluso en otra sub-realización de fórmula II, A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano.

En una tercera realización principal, se describe un compuesto de fórmula III, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



III

en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 , A_2 , X^1 , X^2 y X^3 son como se han definido para la fórmula I anterior;

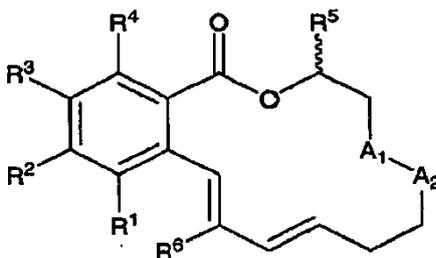
y R es hidrógeno, alquilo, arilalquilo, acilo o un grupo protector.

En una sub-realización de fórmula III, A_1 y A_2 juntos son $-\text{CH}=\text{CH}-$.

- 5 En otra sub-realización de fórmula III, A_1 y A_2 juntos son $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{halógeno})-$ o $-\text{CH}(\text{halógeno})-\text{CH}(\text{OH})-$.

Incluso en otra sub-realización de fórmula III, A_1 y A_2 juntos son 1,2-oxirano.

En una cuarta realización de la presente invención, se describe un compuesto de fórmula IV, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



IV

10

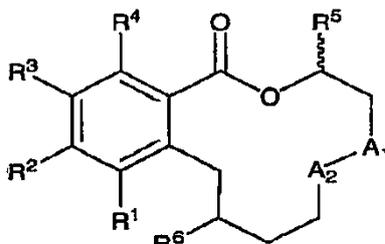
en donde, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 y A_2 son como se han definido para la fórmula I anterior; y R^6 es hidrógeno, OR o $\text{N}(\text{R})_2$.

En una sub-realización de fórmula IV, A_1 y A_2 juntos son $-\text{CH}=\text{CH}-$.

- 15 En otra sub-realización de fórmula IV, A_1 y A_2 juntos son $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}(\text{halógeno})-$ o $-\text{CH}(\text{halógeno})-\text{CH}(\text{OH})-$.

Incluso en otra sub-realización de fórmula IV, A_1 y A_2 juntos son 1,2-oxirano.

En una quinta realización, se describe un compuesto de fórmula V, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



V

- 20 en donde, R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , A_1 y A_2 son como se han definido para la fórmula I anterior; R^6 es $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}$ o $(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$; y

n es 0, 1, 2 o 3.

En una sub-realización de fórmula V, A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-.

En otra sub-realización de fórmula V, A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

En una tercera sub-realización de fórmula V, A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano.

5 En otra realización, se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz inhibidora de cinasa de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En otra realización, se describe una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz inhibidora de HSP90 de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 En algunas realizaciones, el vehículo es adecuado para administración oral, parenteral, por inhalación, tópica o intradérmica.

Incluso en otras realizaciones, las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de fórmula I, II, III, IV o V comprenden partículas de menos de aproximadamente 2 micrómetros de tamaño de partícula promedio. Incluso en otras realizaciones, la composición se incorpora en un polímero biodegradable o no biodegradable.

15 En una realización, la composición comprende un aditivo seleccionado entre un antioxidante, un tampón, un bacteriostato, un vehículo líquido, un soluto, un agente de suspensión, un agente espesante, un saporífero, una gelatina, glicerina, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte, un conservante, un agente activo de superficie, un agente dispersante, un polímero biodegradable o cualquiera de sus combinaciones.

20 En otra realización, la memoria describe un método para tratar a un paciente con una enfermedad, que comprende administrar al paciente con la enfermedad una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmune, una enfermedad inflamatoria, una enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, una enfermedad cardiovascular, alergia, asma o una enfermedad hormonal.

25 En una realización, se describe un método para tratar a un paciente con cáncer, que comprende administrar al paciente que padece cáncer una cantidad eficaz para tratar el cáncer de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, en donde el cáncer puede ser un tumor sólido, un tumor en la sangre, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de cuello uterino, cáncer de próstata, cáncer de testículo, cáncer de las vías urinarias, cáncer de esófago, cáncer de laringe, glioblastoma, cáncer de estómago, cáncer de piel, queratoacantoma, cáncer de pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, cáncer de huesos, cáncer de colon, adenoma, cáncer de páncreas, adenocarcinoma, cáncer de tiroides, carcinoma folicular, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de las vías biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, de células vellosas, cáncer de la cavidad bucal, cáncer de faringe, cáncer del labio, cáncer de la lengua, cáncer bucal, cáncer de la faringe, cáncer del intestino delgado, cáncer de colon-recto, cáncer del intestino grueso, cáncer del recto, cáncer de cerebro y cáncer del sistema nervioso central, o leucemia.

35 En otra realización, la invención da a conocer un método para tratar a un paciente con una enfermedad asociada con neovascularización indeseable, que comprende administrar al paciente con neovascularización indeseable una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V.

40 La enfermedad asociada con neovascularización indeseable comprende enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidérmicas, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión queratitis sicca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *micobacterias*, degeneración de lípido, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *herpes simple*, infecciones por *herpes zóster*, infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratolisis marginal, traumatismo, artritis reumatoidea, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, queratotomía radial penfigoide o rechazo de injerto córneo, anemia de células falciformes, sarcoidosis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, enfermedad de Best, miopía, foseta del nervio óptico, enfermedad de Stargart, pars plana, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis o complicaciones post-láser.

Incluso en otra realización, se da a conocer un método para tratar a un paciente con una enfermedad inflamatoria, que comprende administrar al paciente con la enfermedad inflamatoria una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V.

55 La enfermedad inflamatoria puede ser estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales, aterosclerosis, malfuncionamiento vascular, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunes, enfermedad de Behcet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a la artritis reumatoidea, enfermedades de la

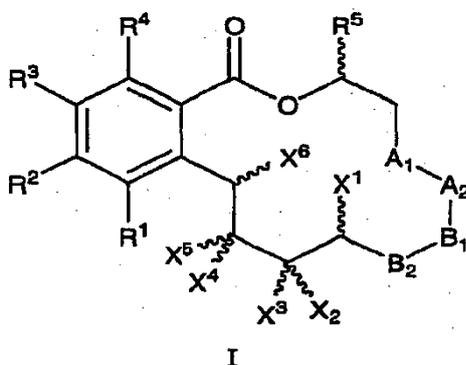
piel, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, fibroplasia retroventra, degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular o síndrome de Soler Weber.

Descripción detallada de la invención

5 Se dan a conocer nuevos compuestos basados en lactonas de ácido resorcíclico que son útiles como inhibidores de cinasas y HSP90. También se dan a conocer composiciones que comprenden los compuestos y procedimientos para la preparación de los compuestos. Se da a conocer el uso de los compuestos para la inhibición de cinasas y HSP-90, y un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por cinasas o mediadas por HSP90 que comprende administrar una cantidad eficaz inhibidora de cinasas o una cantidad eficaz inhibidora de HSP90 de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V a un paciente con una enfermedad mediada por cinasas o mediada por HSP90.

10 Compuestos

En una primera realización de la invención, se da a conocer un compuesto de fórmula I, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en donde:

15 R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, alquilo, alquilo sustituido, alquilo inferior, alquenoilo, alquinoilo, alquilarilo, aralquilo, arilo, heteroalquilo, alquilheteroarilo, heterociclilo, heteroarilo, OH, OR, NH_2 , $N(R)_2$, SR, $S(O)R$, $S(O)_2R$, $-SO_2N(R)_2$, $-N(R)SO_2R$, $-N(CO)R$, $-N(CO)N(R)_2$, $-N(CO)OR$, $-O(CO)R$, $-(CO)R$, $-(CO)OR$, $-(CO)N(R)_2$, $-O(CO)OR$, o $-O(CO)N(R)_2$, en donde cada R puede ser igual o diferente;

20 A_1 y A_2 juntos son $-CH_2-CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH(OH)-CH(OH)-$, $-CH(OH)-CH(halógeno)-$, $-CH(halógeno)-CH(OH)-$, 1,2-ciclopropadiilo o 1,2-oxirano;

B_1 y B_2 juntos son $-CH_2-CH_2-$ o B_1 y B_2 juntos representan un enlace covalente, en donde cada R puede ser igual o diferente;

X^1 es hidrógeno, halógeno, OH, OR, NH_2 , $N(R)_2$, NH-OR, SR, $S(O)R$, $S(O)_2R$, $-NH-O-(CH_2)_n-CO_2-R$, $-NH-O-(CH_2)_n-CON(R)_2$; o X_1 junto con X_2 o X_3 representa un enlace covalente, en donde cada R puede ser igual o diferente;

25 X^2 y X^3 son ambos hidrógeno, o uno de X_2 y X_3 es hidrógeno, y el otro junto con X_1 representa un enlace covalente;

X^4 y X^5 juntos son $=O$, $=S$, $=N-OR$, $=N-O-(CH_2)_nCOOR$, $=N-O-(CH_2)_nCON(R)_2$, $=N-N(R)_2$, $=N-N-SOR$ o $=N-N-SO_2R$, en donde los grupos $-OR$, $-O-(CH_2)_nCOOR$, $-O-(CH_2)_nCON(R)_2$, $-N(R)_2$, $-N-SOR$ o $-N-SO_2R$ unidos al nitrógeno pueden estar en la configuración Z o E; o uno de X_4 y X_5 es hidrógeno y el otro es OH, OR, $O(CO)R$, $O(CO)OR$, $O(CO)N(R)_2$, $-(CH_2)_nC(O)OR$ o $-(CH_2)_nC(O)N(R)_2$, y n es 0, 1, 2 o 3; o uno de X_4 y X^5 junto con X^6 representa un enlace covalente y el otro de X^4 y X^5 es OH, OR, $O(CO)R$, $O(CO)OR$, $-N(R)_2$ o $O(CO)N(R)_2$, en donde cada R puede ser igual o diferente;

X^6 es hidrógeno o X^6 junto con uno de X^4 y X^5 representa un enlace covalente; y

35 R es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, acilo, arilo, acarilo, arilalquilo incluido bencilo, heteroalquilo, heteroarilo, heterociclilo, un grupo protector; o dos R en el mismo nitrógeno se toman junto con el nitrógeno para formar un anillo heterocíclico o heteroarilo de 5-8 miembros; y

n es 0, 1, 2 o 3.

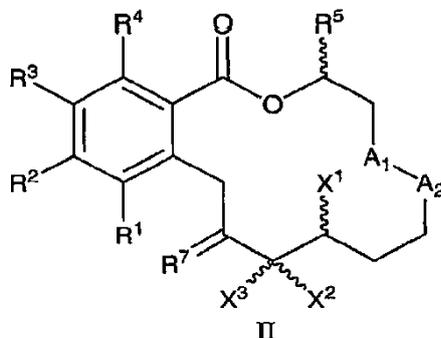
En una sub-realización del compuesto I, R^1 es H, halógeno o heterociclilo.

En otra sub-realización del compuesto I, R^5 es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

En otra sub-realización del compuesto I, A_1 y A_2 juntos son $-CH_2-CH_2-$ o $-CH=CH-$.

Incluso en otra sub-realización del compuesto I, A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

- 5 En otra realización del compuesto I, A₁ y A₂ juntos son 1,2-ciclopropadiilo, o 1,2-oxirano. En una segunda realización, se describe un compuesto de fórmula II, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en donde:

R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, X², X³, A₁ y A₂ son como se definió anteriormente para la I; y

- 10 R⁷ es =O, =S, =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR o =N-N-SO₂R, en donde los grupos -OR, -O-(CH₂)_nCOOR, -O-(CH₂)_nCON(R)₂, -N(R)₂, -N-SOR o -N-SO₂R unidos al nitrógeno pueden estar en una configuración Z o E; y en donde R puede ser igual o diferente.

En una sub-realización del compuesto II, R¹ es H, halógeno o heterociclilo.

En otra sub-realización del compuesto II, R⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

En otra sub-realización del compuesto II, A₁ y A₂ juntos son -CH₂-CH₂- o -CH=CH-.

- 15 Incluso en otra sub-realización del compuesto II, A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

Incluso en otra realización del compuesto II, A₁ y A₂ juntos son 1,2-ciclopropadiilo, o 1,2-oxirano.

En otra realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

- 20 R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

R⁷ es =O.

- 25 En otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-;

- 30 X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

R⁷ es =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂ o =N-N-SOR, en donde los grupos -OR, -O-(CH₂)_nCOOR, -O-(CH₂)_nCON(R)₂, -N(R)₂, -N-SOR o -N-SO₂R unidos al nitrógeno pueden estar en configuración Z o E.

En otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH- o -C(OH)-C(OH)-;

5 X¹ es hidrógeno, halógeno o NH-OR; y

R⁷ es =O.

En otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

10 R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH- o -C(OH)-C(OH)-;

X¹ es hidrógeno, halógeno o NH-OR; y

R⁷ es =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂ o =N-N-SOR.

En otra sub-realización del compuesto II:

15 R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

20 R⁷ es =O.

En otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

25 A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

R⁷ es =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR, =N-N-SO₂R.

En otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

30 R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o arilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-;

X¹ es hidrógeno, halógeno, NH-O-(CH₂)_nCOOR o NH-O-(CH₂)_nCON(R)₂ NH-OR; y

R⁷ es =O, =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR o =N-N-SO₂R.

35 Incluso en otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano o 1,2-ciclopropadiilo;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

R⁷ es =O, =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR o =N-N-SO₂R.

5 Incluso en otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano o 1,2-ciclopropadiilo;

10 X¹ es hidrógeno, halógeno, NH-OR, NH-O-(CH₂)_nCOOR o NH-O-(CH₂)_nCON(R)₂; y

R⁷ es =O, =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂, =N-N(R)₂, =N-N-SOR o =N-N-SO₂R.

Incluso en otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H o Cl;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

15 R⁵ es hidrógeno;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

R⁷ es =O.

Incluso en otra sub-realización del compuesto II:

20 R¹ es H o Cl;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

25 R⁷ es =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR o =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂.

Incluso en otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H o Cl;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno;

30 A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano;

X¹ junto con X² representa un enlace covalente; y

R⁷ es =O.

Incluso en otra sub-realización del compuesto II:

R¹ es H o Cl;

35 R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno;

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano;

X^1 junto con X^2 representa un enlace covalente; y

R^7 es =N-OR, =N-O-(CH₂)_nCOOR, =N-O-(CH₂)_nCON(R)₂.

Incluso en otra sub-realización de la fórmula II:

R^1 es H o Cl;

5 R^2 y R^4 son OH;

R^5 es hidrógeno;

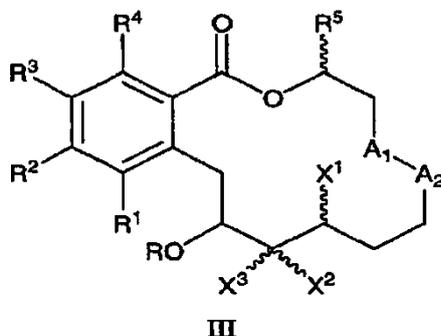
A_1 y A_2 juntos son -CH=CH-;

X^1 junto con X^2 representa un enlace covalente;

R^7 es =N-O-CH₂COOR o =N-O-CH₂CON(R)₂; y

10 R es H, alquilo inferior, o dos R juntos en el mismo nitrógeno forman un anillo heterociclilo de seis miembros.

En otra realización, se describe un compuesto de fórmula III, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en donde:

15 R, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X^1 , X^2 , X^3 , A_1 y A_2 son como se definió anteriormente para I;

En una realización del compuesto III, X^1 y X^2 juntos forman un doble enlace.

En una realización del compuesto III, R es hidrógeno o acilo.

En una sub-realización del compuesto III, R^1 es H, halógeno o heterociclilo.

En otra sub-realización del compuesto III, R^5 es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

20 En otra sub-realización del compuesto III, A_1 y A_2 juntos son -CH₂-CH₂- o -CH=CH-.

Incluso en otra sub-realización del compuesto III, A_1 y A_2 juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

En otra realización del compuesto III, A_1 y A_2 juntos son 1,2-ciclopropadiilo, o 1,2-oxirano.

En una realización de la fórmula III, se da a conocer un compuesto en donde:

25 R^1 es H, Cl o heterociclilo;

R^2 y R^4 son independientemente OH u OR;

R^5 es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A_1 y A_2 juntos son -CH=CH-; y

X^1 junto con X^2 representa un enlace covalente.

30 En otra realización de la fórmula III, se da a conocer un compuesto en donde:

R^1 es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-; y

X¹ es hidrógeno, halógeno, NH-OR, NH-O-(CH₂)_nCOOR o NH-O-(CH₂)_nCON(R)₂.

5 Incluso en otra realización de la fórmula III, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-; y

10 X¹ junto con X² representa un enlace covalente.

Incluso en otra realización de la fórmula III, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o arilo;

15 A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-; y

X¹ es hidrógeno, halógeno, NH-OR, NH-O-(CH₂)_nCOOR o NH-O-(CH₂)_nCON(R)₂.

Incluso en otra realización de la fórmula III, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

20 R⁵ es hidrógeno, alquilo o arilo;

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano o 1,2-ciclopropadiilo; y

X¹ junto con X² representa un enlace covalente.

En otra realización de la fórmula III, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

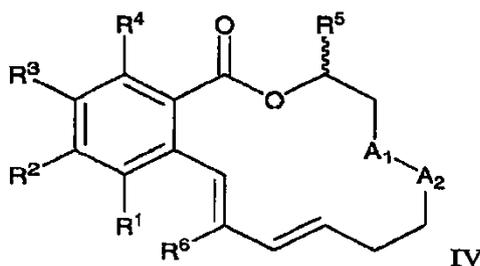
25 R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano o 1,2-ciclopropadiilo; y

X¹ es hidrógeno, halógeno, NH-OR, NH-O-(CH₂)_nCOOR o NH-O-(CH₂)_nCON(R)₂.

30 En una cuarta realización principal, se describe un compuesto de fórmula IV, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en donde:

R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A₁ y A₂ son como se han definido anteriormente para la fórmula I; y

R⁶ es hidrógeno, OR o N(R)₂. y en donde R puede ser igual o diferente.

En una realización del compuesto IV, R⁶ es hidrógeno.

En otra realización del compuesto IV, R⁶ es O-acetilo o O-trifluoroacetilo.

5 En otra sub-realización del compuesto IV, R¹ es H, halógeno o heterociclilo.

Incluso en otra sub-realización del compuesto IV, R⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

En otra sub-realización del compuesto IV, A₁ y A₂ juntos son -CH₂-CH₂- o -CH=CH-.

10 Incluso en otra sub-realización del compuesto IV, A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

En otra realización del compuesto IV, A₁ y A₂ juntos son 1,2-ciclopropadiilo, o 1,2-oxirano.

En una sub-realización de la fórmula IV, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

15 R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

R⁶ es hidrógeno o OR; y

A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-.

En otra sub-realización del compuesto IV:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

20 R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

R⁶ es hidrógeno o OR; y

A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-;

Incluso en otra realización de la fórmula IV, se da a conocer un compuesto en donde:

25 R¹ es H, Cl o heterociclilo;

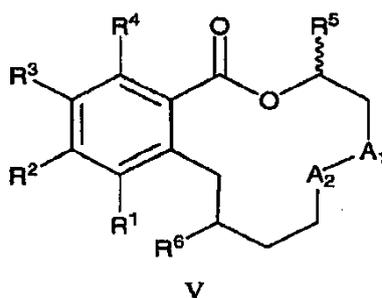
R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo;

R⁶ es hidrógeno o OR; y

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano o 1,2-ciclopropadiilo.

30 En una quinta realización principal, se describe un compuesto de fórmula V, su tautómero o su sal, solvato, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable:



en donde R, R¹, R², R⁴, R³, R⁵, A₁ y A₂ son como se definieron anteriormente para la fórmula I; y

R⁶ es (CH₂)_nC(O)OR, -(CH₂)_nC(O)N(R)₂ o -(CH₂)_nC(O)N(R)-OR; en donde n es 0, 1, 2 o 3. y en donde R puede ser igual o diferente.

En una sub-realización del compuesto V, R⁶ es -CH₂C(O)N(Me)OMe.

En una sub-realización del compuesto V, R¹ es H, halógeno o heterociclilo.

- 5 En otra sub-realización del compuesto V, R⁵ es hidrógeno, alquilo, alquilo inferior, arilo, heteroarilo o arilalquilo.

En otra sub-realización del compuesto V, A₁ y A₂ juntos son -CH=CH-.

Incluso en otra sub-realización del compuesto IV, A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-.

En otra realización del compuesto V, A₁ y A₂ juntos son 1,2-ciclopropadiilo, o 1,2-oxirano.

- 10 En una sub-realización de la fórmula V, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

At y A₂ juntos son -CH=CH- o -CH₂-CH₂-.

- 15 En otra realización de la fórmula V, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo o arilo; y

A₁ y A₂ juntos son -CH(OH)-CH(OH)-, -CH(OH)-CH(halógeno)- o -CH(halógeno)-CH(OH)-;

- 20 Incluso en otra realización de la fórmula V, se da a conocer un compuesto en donde:

R¹ es H, Cl o heterociclilo;

R² y R⁴ son independientemente OH u OR;

R⁵ es hidrógeno, alquilo, arilo o aralquilo; y

A₁ y A₂ juntos son 1,2-oxirano o 1,2-ciclopropadiilo.

- 25 En realizaciones específicas, se describen los compuestos presentados en la Tabla 1, sus tautómeros o sus sales, solvatos, ésteres o profármacos farmacéuticamente aceptables:

Los compuestos 2-a1, 2a-9, 2a-11, 2a-13 y 2a-16 se abarcan en la presente invención.

Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-85e (Ej. 134-1)	

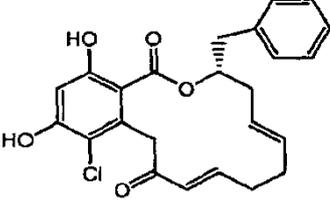
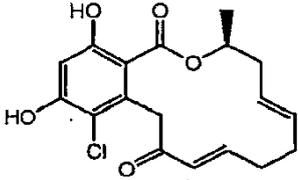
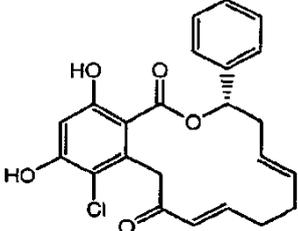
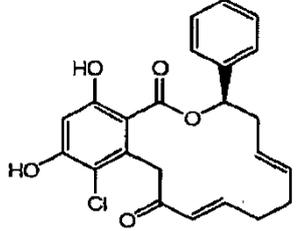
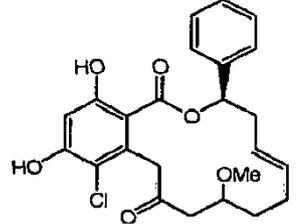
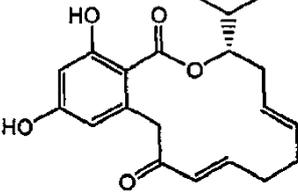
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-85f	
(S)-2-85 (Ej. 134-F)	
(R)-2-85a (Ej. 134-G)	
(S)-2-85a (Ej. 134-H)	
(S)-145a	
(R)-2-103d (Ej. 134-N)	

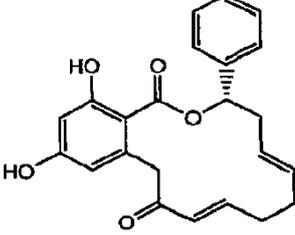
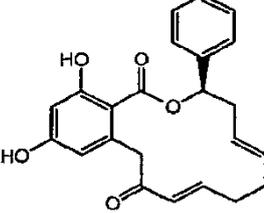
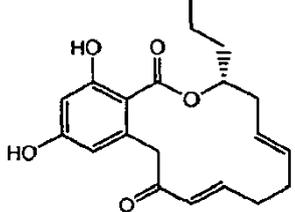
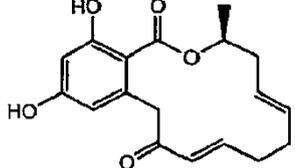
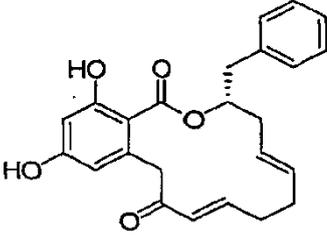
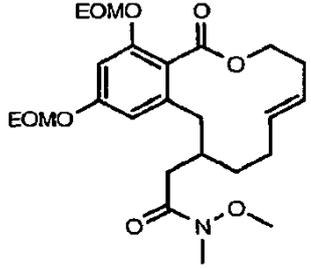
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-103a (Ej. 134-L)	
(S)-2-103a (Ej. 134 M)	
(R)-2-103e (Ej. 134-O)	
(S)-2-103	
(R)-2-103f	
2-121g	

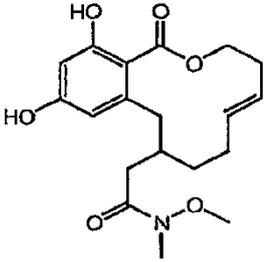
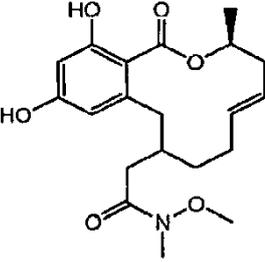
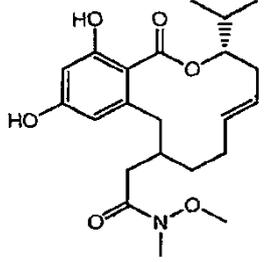
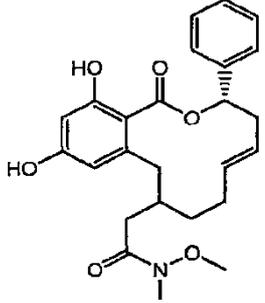
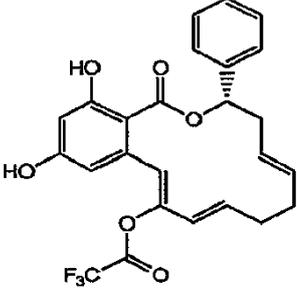
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
d-2-121g	
(S)-d-2-121 (Ej. 134-A)	
(R)-d-2-121d (Ej. 134-D)	
(R)-d-2-121a (Ej. 134-B)	
(R)-2-152a	

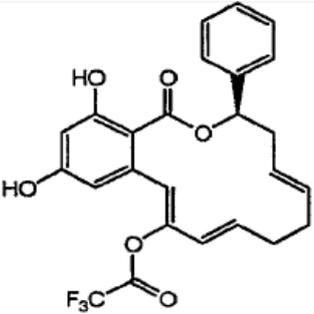
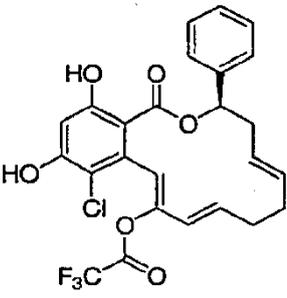
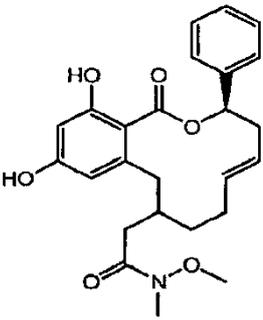
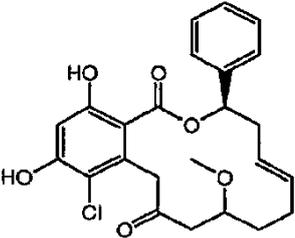
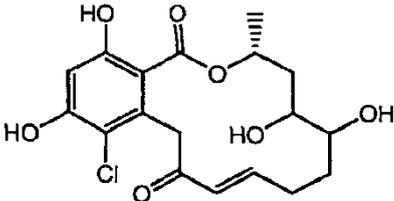
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(S)-2-152a	
(S)-2-152a-1 X=Cl	
(S)-d-2-121a (Ej. 134C)	
(S)-2-145a X=Cl	
(R)-2-149-1 X=Cl	

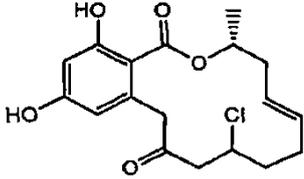
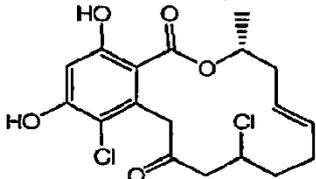
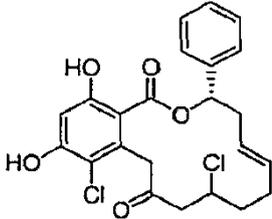
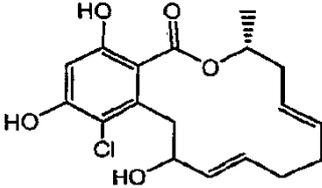
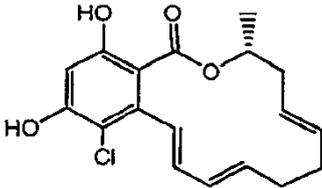
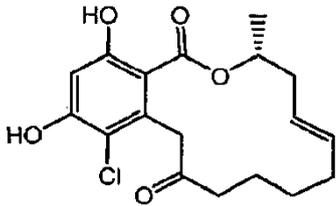
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-151	
(R)-2-151-1 X=Cl	
(R)-2-151a-1 X=Cl	
(R)-2-142-1 X=Cl (Ej. 136-A)	
(R)-2-144-1 X=Cl	
(R)-2-146-1 X=Cl	
(R)-2-147-1 X=Cl	

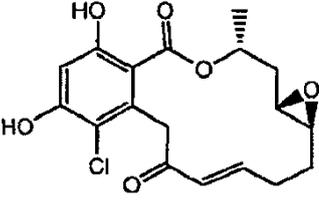
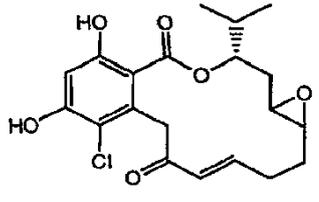
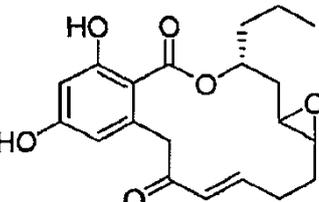
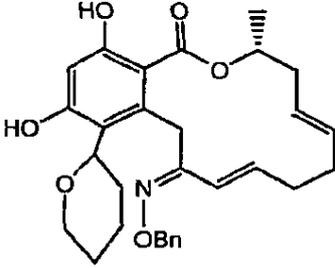
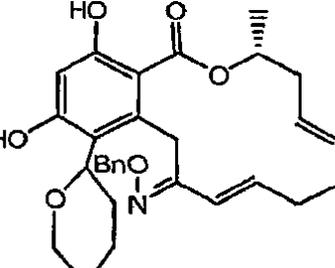
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-trans-2-150-1 (Ej. 125)	 <p>The structure shows a central benzene ring with two hydroxyl groups at the 3 and 4 positions and a chlorine atom at the 5 position. It is connected to a complex side chain that includes a lactone ring, a decalin-like bicyclic system, and a long chain with a double bond and a terminal epoxide ring.</p>
(R)-2-150c-1 X=Cl	 <p>This structure is similar to the first one but features a different side chain with a methyl group and a different bicyclic system.</p>
(R)-2-150e	 <p>This structure is similar to the first one but has a different side chain with an ethyl group and a different bicyclic system.</p>
Z-(R)-2-155-1	 <p>The structure features a benzene ring with two hydroxyl groups and a chlorine atom. It is connected to a side chain that includes a lactone ring, a bicyclic system with a nitrogen atom (labeled OBn), and a long chain with a double bond. The double bond is in the Z configuration.</p> <p style="text-align: right;">isómero Z</p>
E-(R)-2-155-1	 <p>This structure is similar to the previous one but the double bond in the side chain is in the E configuration.</p> <p style="text-align: right;">isómero E</p>

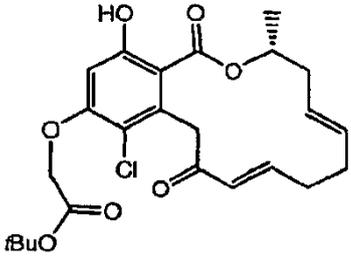
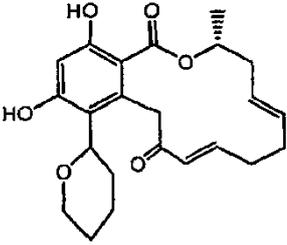
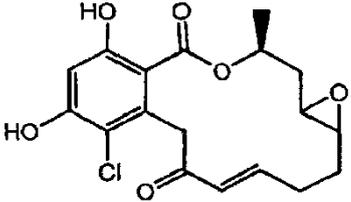
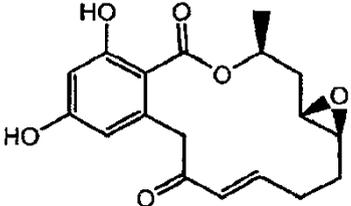
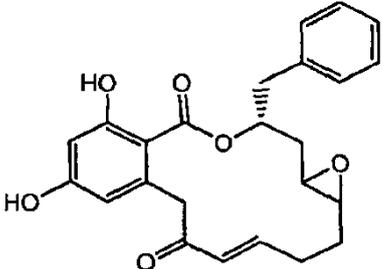
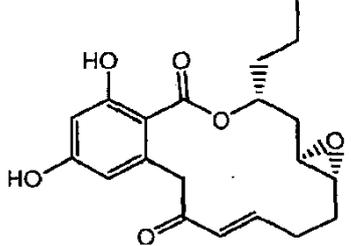
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-147-4 X=Cl	 <p>The structure shows a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring with a hydroxyl group (HO) at the top position and a chlorine atom (Cl) at the bottom position. This benzene ring is fused to a seven-membered ring containing an oxygen atom (O) and a carbonyl group (C=O). A side chain with a terminal double bond is attached to the seven-membered ring. Another side chain with a terminal carbonyl group (C=O) and a tert-butyl ester group (tBuO) is attached to the benzene ring.</p>
(R)-2-153	 <p>The structure shows a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the top and bottom positions. This benzene ring is fused to a seven-membered ring containing an oxygen atom (O) and a carbonyl group (C=O). A side chain with a terminal double bond is attached to the seven-membered ring. Another side chain with a terminal carbonyl group (C=O) is attached to the benzene ring.</p>
(S)-2-150-1 X=Cl	 <p>The structure shows a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring with a hydroxyl group (HO) at the top position and a chlorine atom (Cl) at the bottom position. This benzene ring is fused to a seven-membered ring containing an oxygen atom (O) and a carbonyl group (C=O). A side chain with a terminal double bond is attached to the seven-membered ring. Another side chain with a terminal carbonyl group (C=O) is attached to the benzene ring.</p>
(S)-cis-2-150	 <p>The structure shows a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the top and bottom positions. This benzene ring is fused to a seven-membered ring containing an oxygen atom (O) and a carbonyl group (C=O). A side chain with a terminal double bond is attached to the seven-membered ring. Another side chain with a terminal carbonyl group (C=O) is attached to the benzene ring.</p>
(R)-2-150f	 <p>The structure shows a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the top and bottom positions. This benzene ring is fused to a seven-membered ring containing an oxygen atom (O) and a carbonyl group (C=O). A side chain with a terminal double bond is attached to the seven-membered ring. Another side chain with a terminal carbonyl group (C=O) is attached to the benzene ring. A phenyl group is attached to the seven-membered ring.</p>
(R)-cis-2-150e	 <p>The structure shows a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring with two hydroxyl groups (HO) at the top and bottom positions. This benzene ring is fused to a seven-membered ring containing an oxygen atom (O) and a carbonyl group (C=O). A side chain with a terminal double bond is attached to the seven-membered ring. Another side chain with a terminal carbonyl group (C=O) is attached to the benzene ring.</p>

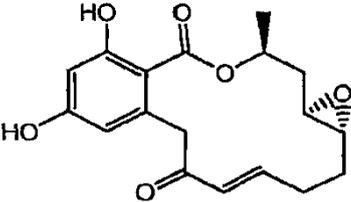
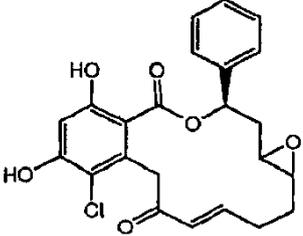
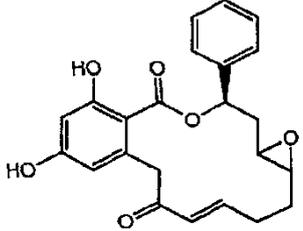
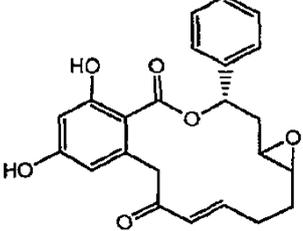
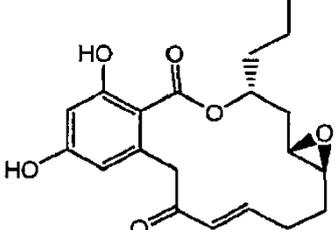
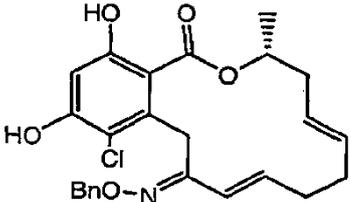
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(S)-trans-2-150	
(S)-2-150a-1 X=Cl	
(S)-2-150a	
(R)-2-150a	
(R)-trans-2-150e	
E-(R)-2-155-1	

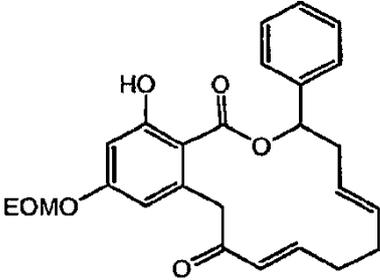
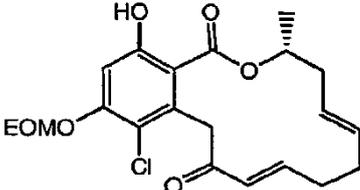
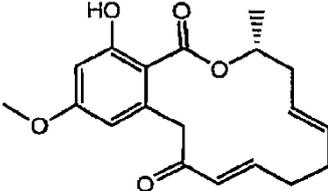
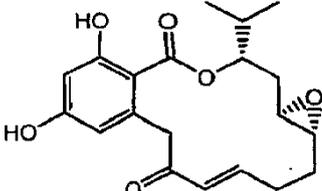
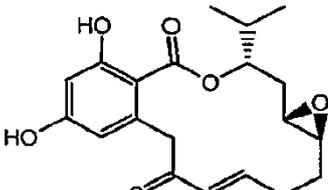
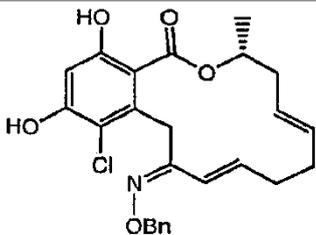
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-147-3	
(R)-2-147-3 X=Cl	
(R)-2-147-2	
(R)-cis-2-150d	
(R)-trans-2-150d-	
Z-(R)- 2-158-1 X=Cl	

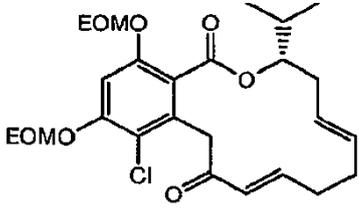
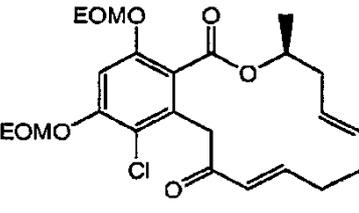
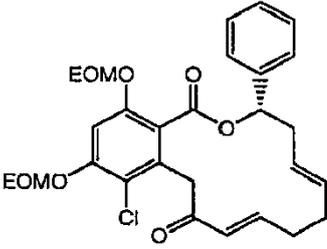
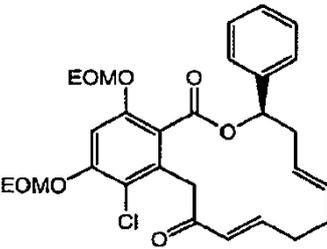
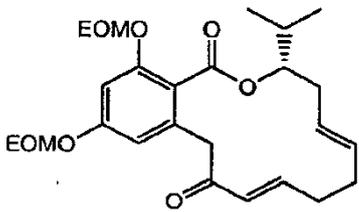
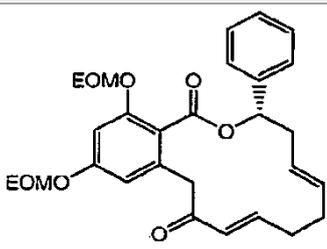
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-112d (Ej. 133-D)	 <p>The structure shows a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene core. The 1-position is a carbonyl group. The 2-position is a chiral center with a methyl group on a dashed bond and a 10-membered ring on a solid bond. The 3-position is a carbonyl group. The 4-position is a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring with two EOMO groups at positions 5 and 6, and a chlorine atom at position 7.</p>
(S)-2-112	 <p>The structure is identical to (R)-2-112d, but the methyl group at the 2-position is on a solid wedge.</p>
(R)-2-112a (Ej. 3)	 <p>The structure is identical to (R)-2-112d, but the 10-membered ring at the 2-position is a phenyl group.</p>
(S)-2-112a (Ej. 133-C)	 <p>The structure is identical to (R)-2-112a, but the phenyl group at the 2-position is on a solid wedge.</p>
(R)-2-120d (Ej. 133-1)	 <p>The structure is identical to (R)-2-112d, but the 10-membered ring at the 2-position is a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene ring.</p>
(R)-2-120a (Ej. 133-G)	 <p>The structure is identical to (R)-2-112a, but the phenyl group at the 2-position is on a solid wedge.</p>

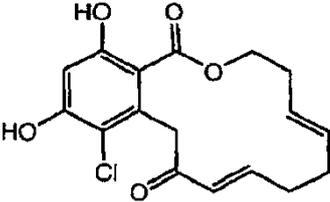
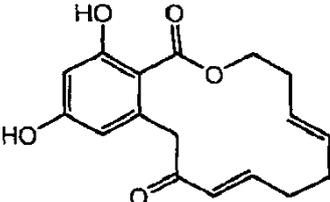
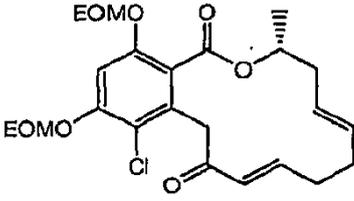
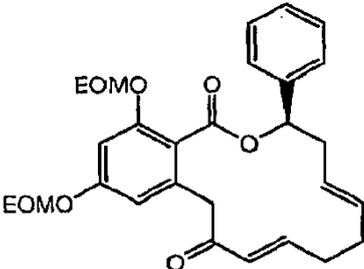
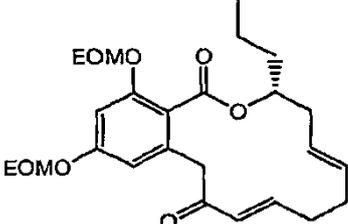
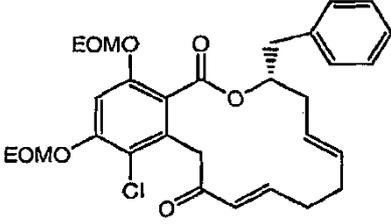
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-185g	
2-103g	
(R)-2-112 (Ej. 105)	
(S)-2-120aa (Ej. 133-H)	
(R)-2-112e (Ej. 133-J)	
(R)-2-112f X=Cl	

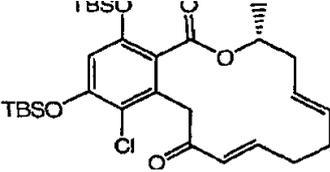
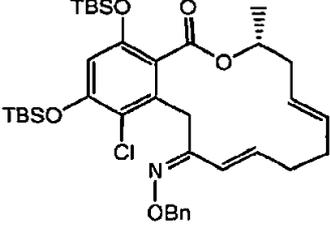
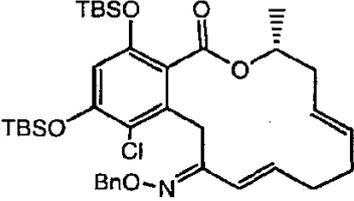
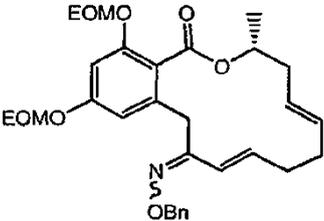
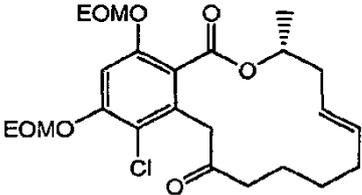
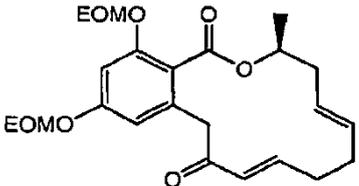
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-128	
Z-(R)-2-157-1	 <p style="text-align: right;">isómero Z</p>
E-(R)-2-157-1	 <p style="text-align: center;">isómero E</p>
(R)-2-154-1	
(R)-2-112	
(S)-2-120 (Ej. 133-F)	

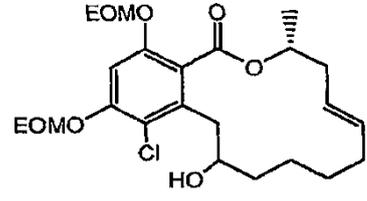
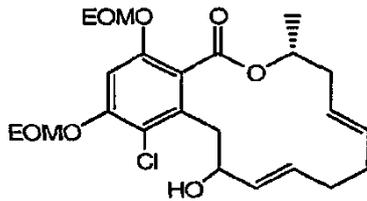
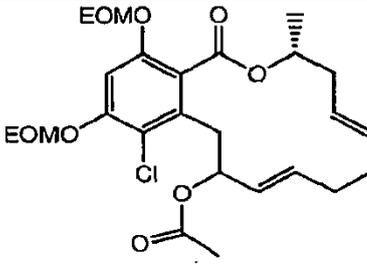
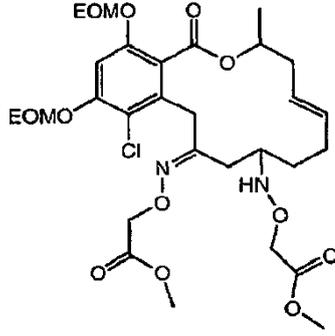
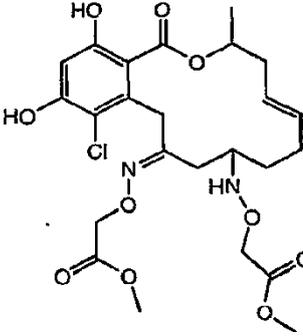
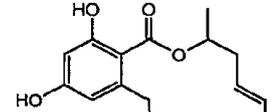
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-141-2 X=Cl	
(R)-2-141 X=Cl	
(R)-2-143 X=Cl	
2-154-2 bis R ¹ =Cl	
2-158-2 bis R ¹ =Cl	
7-1	
R ¹ =H	

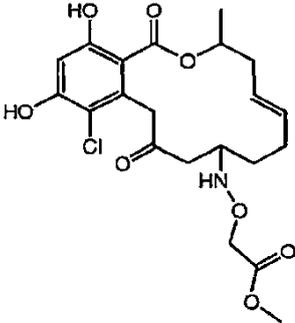
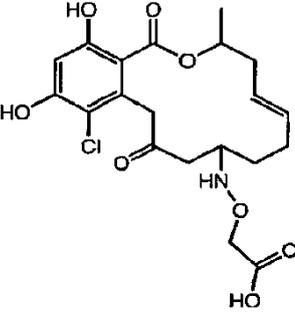
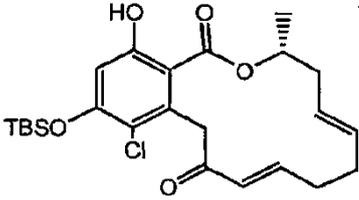
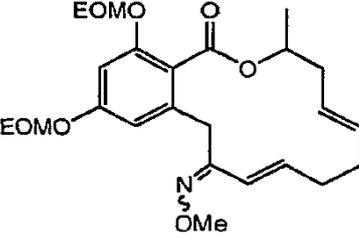
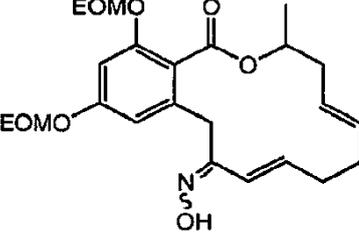
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
R ⁴ X=O	
2-156-2	
2-156-3	
(R) 2-147-5	
2-154-4	
2-154-6	

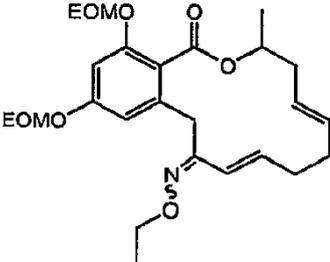
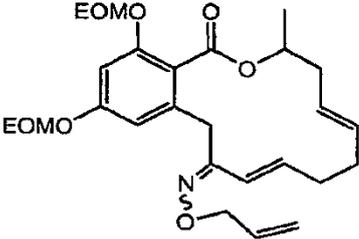
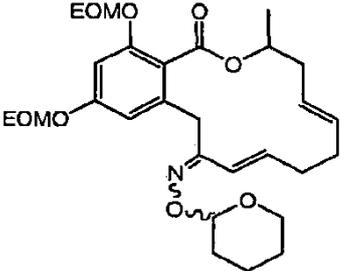
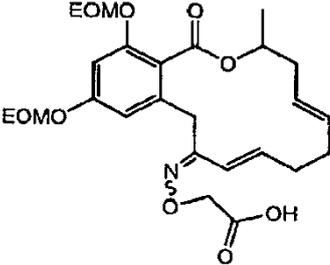
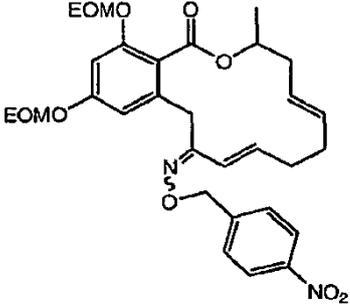
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-154-5	
2-154-7	
2-154-8	
2-154-3	
2-154-9	

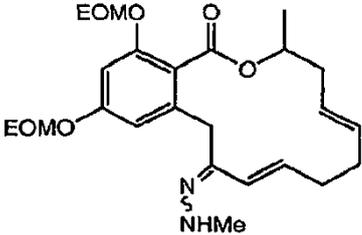
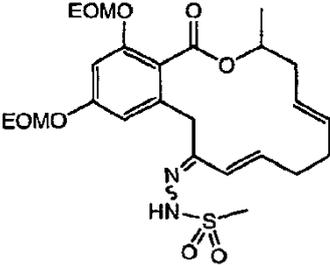
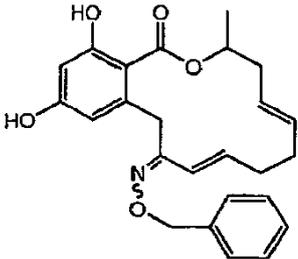
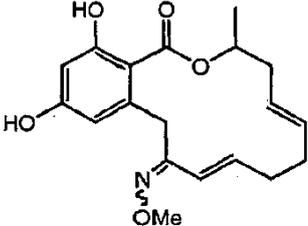
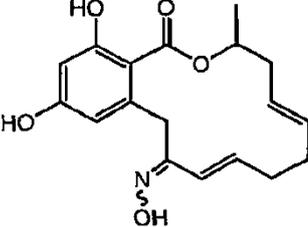
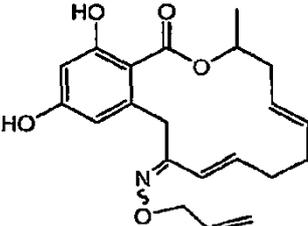
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-170	
2-171	
2-172-1 X=H	
2-172-4	
2-172-6	
2-172-7	

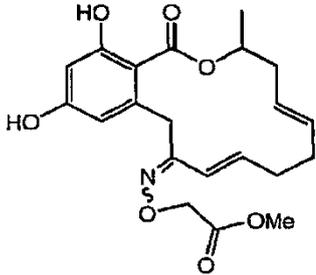
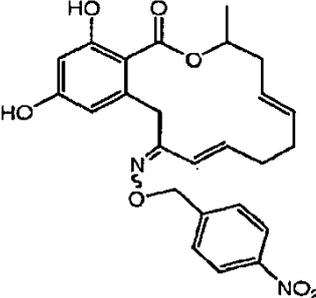
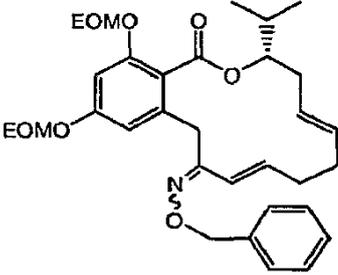
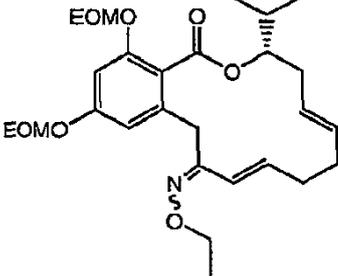
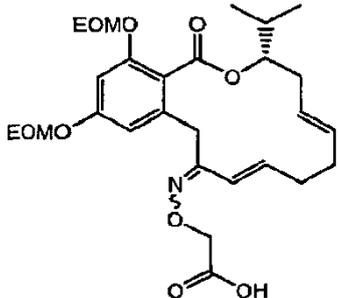
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-172-2,	
2-172-9	
(R)-2-154d-1	
(R)-2-154d-5	
(R)-2-154d-3	

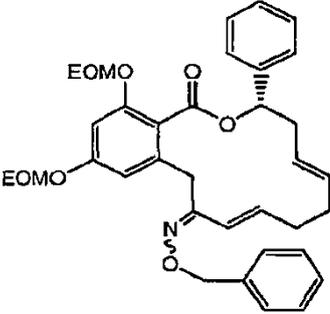
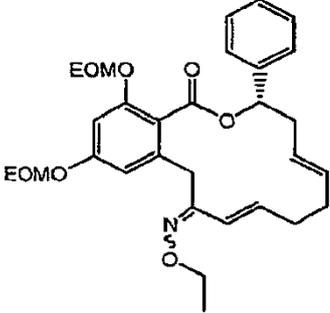
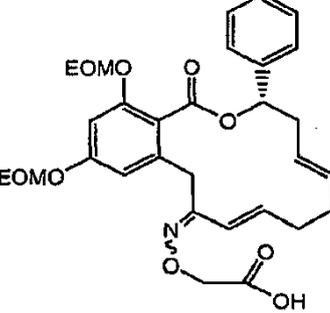
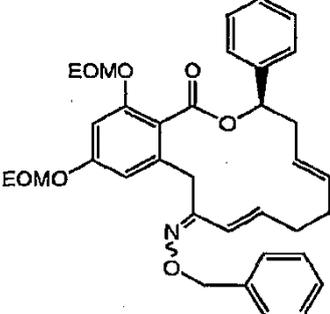
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-154a-1	
(R)-2-154a-5	
(R)-2-154a-3	
(S)-2-154a-1	

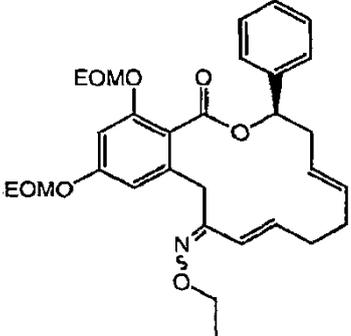
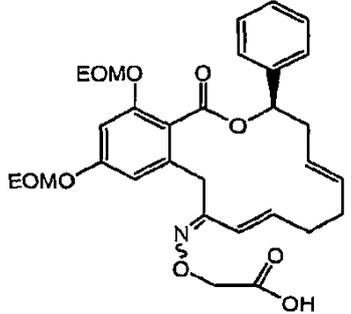
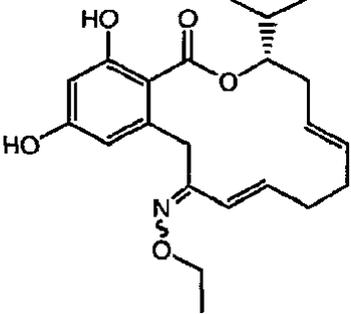
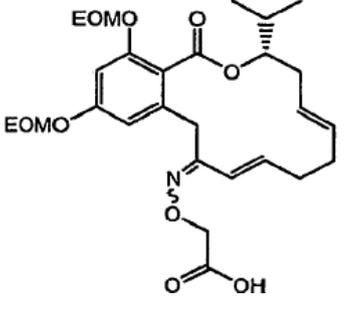
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-154a-5	
(S)-2-154a-3	
(R)-2-154d-5	
(R)-2-154d-3	

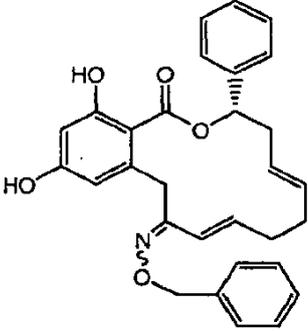
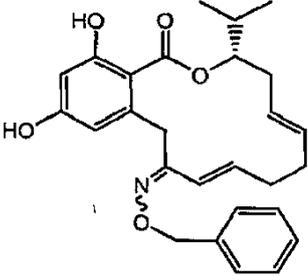
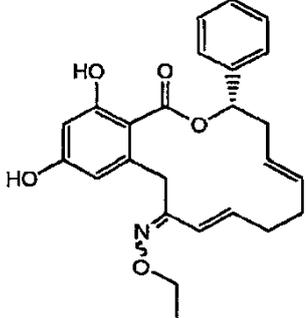
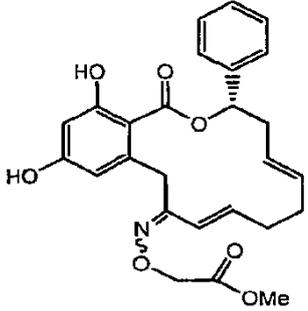
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-172a-1	 <p>The structure of (R)-2-172a-1 features a central 1,3-dihydroxybenzene ring. At the 1-position, there is a propyl chain with a Z-alkene. The Z-alkene is substituted with a benzyl group (CH2-Ph) and a (1R)-1-phenylethoxy group (O-CH(CH3)-Ph). The propyl chain continues to a terminal double bond. At the 2-position of the benzene ring, there is a propyl chain with a Z-alkene. The Z-alkene is substituted with a benzyl group (CH2-Ph) and a (1R)-1-phenylethoxy group (O-CH(CH3)-Ph). The propyl chain continues to a terminal double bond.</p>
(R)-2-172d-1	 <p>The structure of (R)-2-172d-1 is similar to (R)-2-172a-1, but the (1R)-1-phenylethoxy group is replaced by a (1S)-1-phenylethoxy group (O-CH(CH3)-Ph).</p>
(R)-2-172a-5	 <p>The structure of (R)-2-172a-5 is similar to (R)-2-172a-1, but the benzyl group on the Z-alkene is replaced by an ethyl group (CH2-CH3).</p>
(R)-2-172a-2	 <p>The structure of (R)-2-172a-2 is similar to (R)-2-172a-1, but the benzyl group on the Z-alkene is replaced by a methyl ester group (CH2-COOCH3).</p>

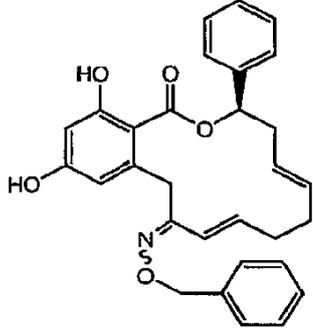
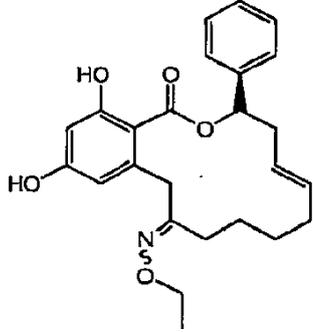
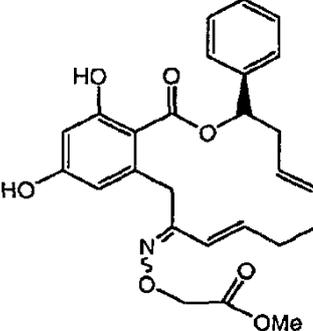
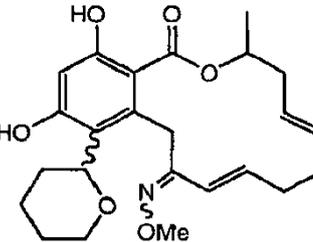
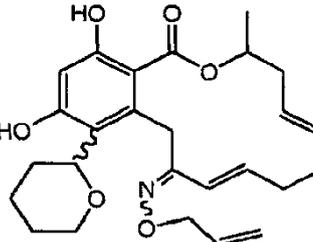
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(S)-2-172a-1	
(S)-2-173a-5	
(S)-2-172a-2	
2-155-4	
2-155-7	

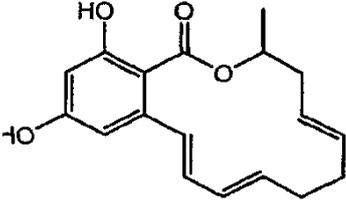
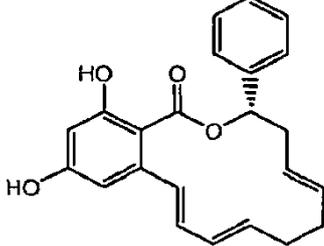
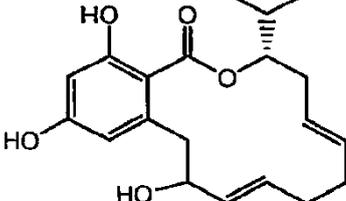
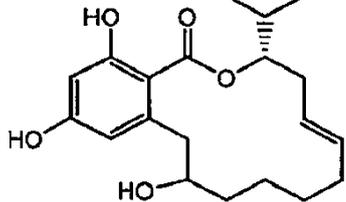
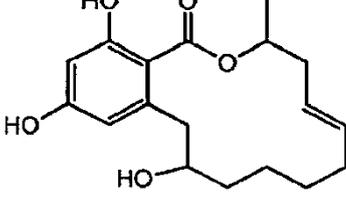
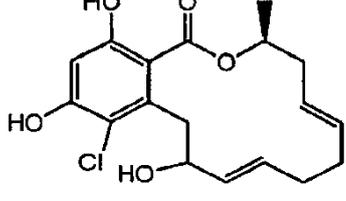
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-144	
(R)-2-144a	
2-141d	
2-174d	
2-174	
(S)-2-142-1 X=Cl	

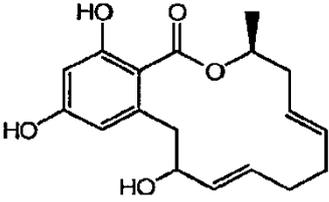
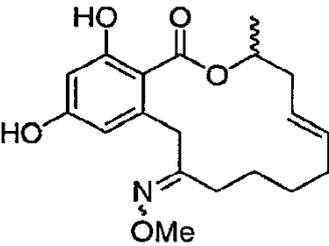
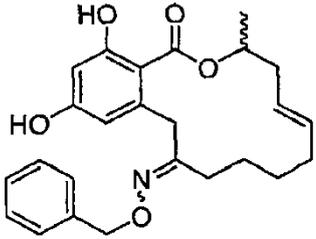
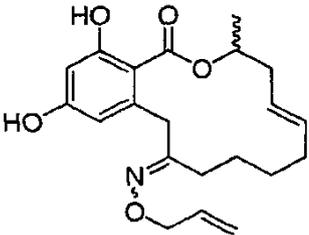
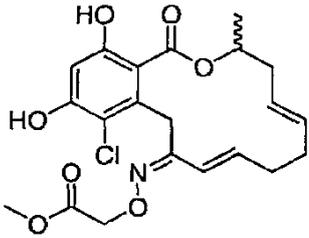
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(S)-2-142	
2-172-4	
2-172-1	
(R)-2-120f	
2-172-7	
2-172-2	

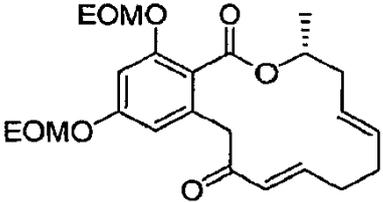
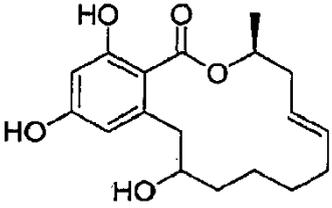
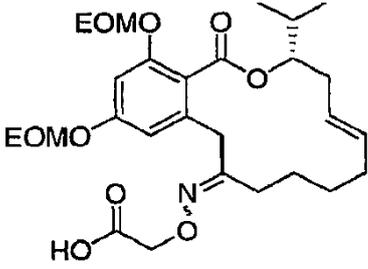
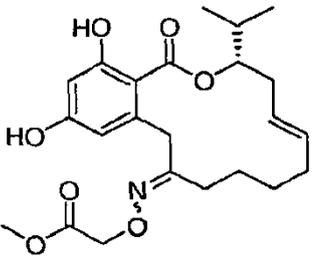
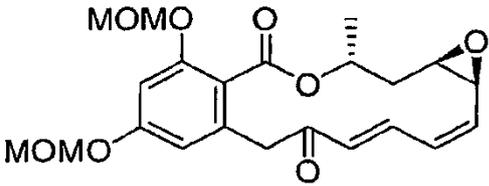
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
(R)-2-120	
(S)-2-174	
(R)-2-154d-3	
(R)-172-2	
2-43b	

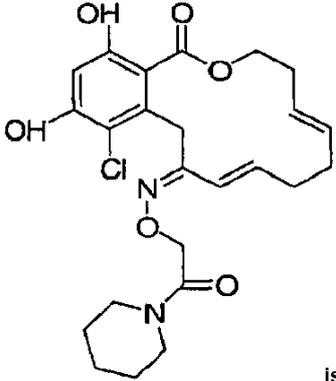
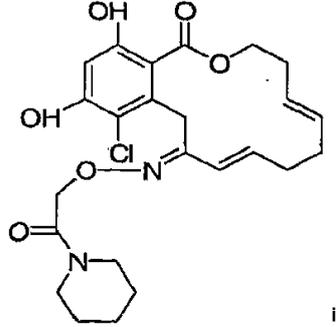
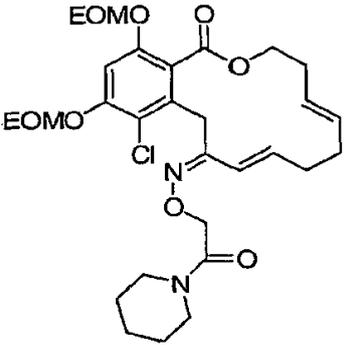
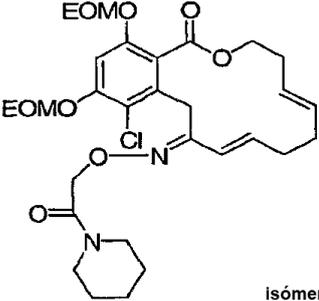
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
Z-2-a1	 <p style="text-align: right;">isómero Z</p>
E-2a1	 <p style="text-align: right;">isómero E</p>
Z-2-a1-1	 <p style="text-align: right;">isómero Z</p>
E-2-a1	 <p style="text-align: right;">isómero E</p>

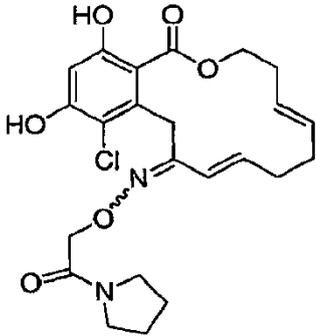
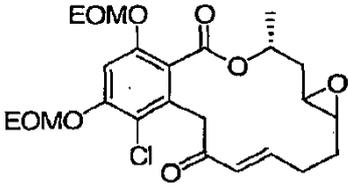
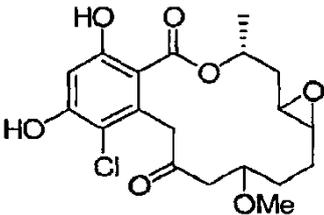
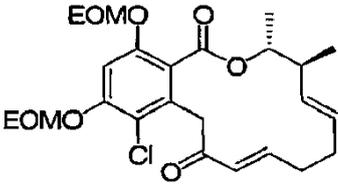
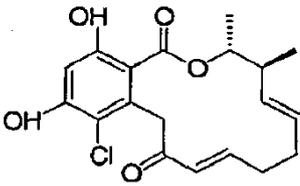
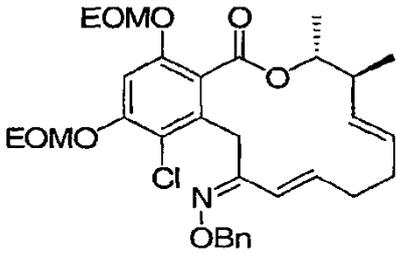
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2a-19	
(R)-p-2-150	
(R)-2-175	
2-163	
2-164	
2-165	

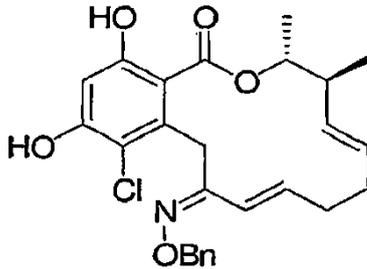
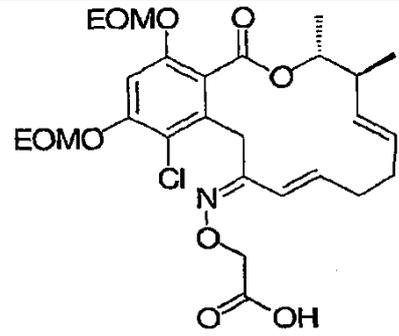
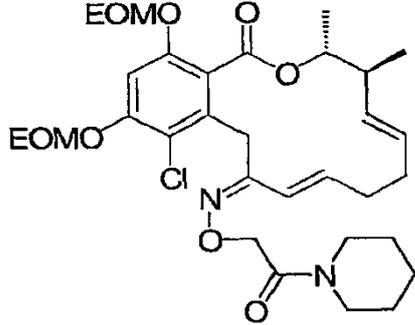
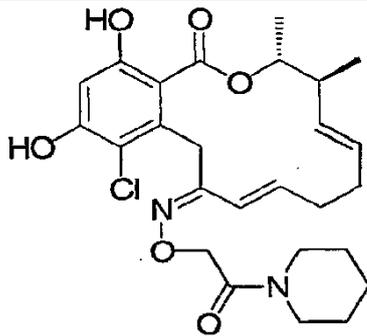
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-166	
2-167	
2-168	
2-169	

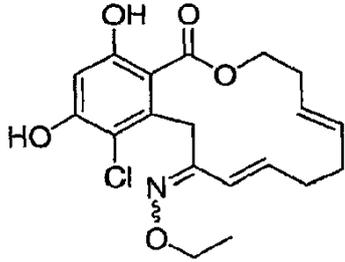
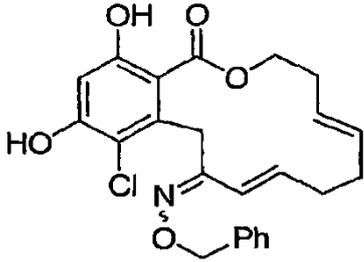
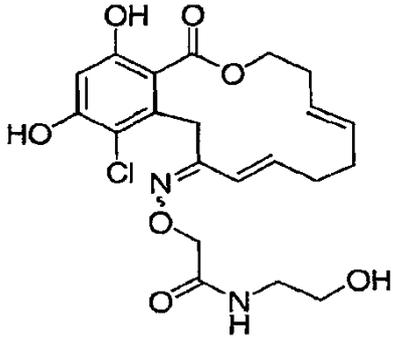
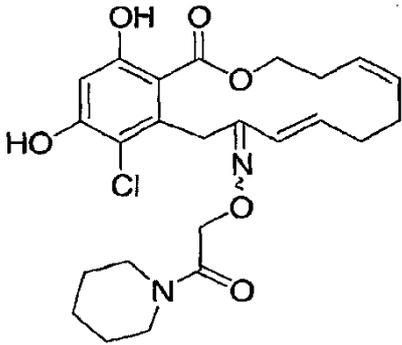
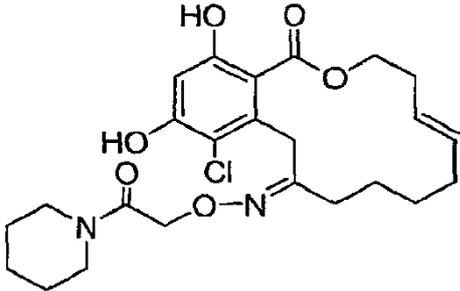
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-a2	
2-a3	
2-a4	
2-a5	
2-a6	

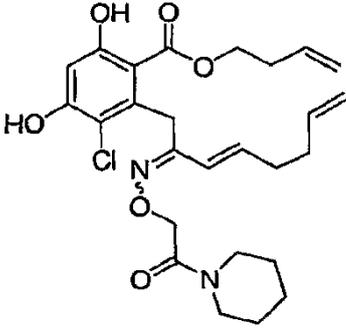
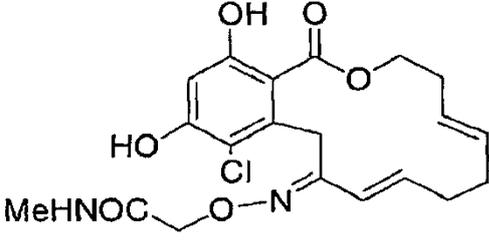
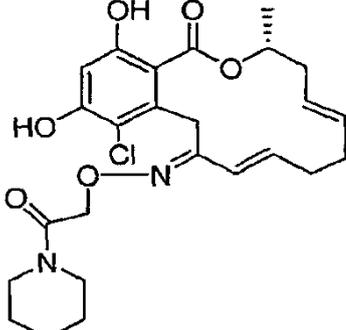
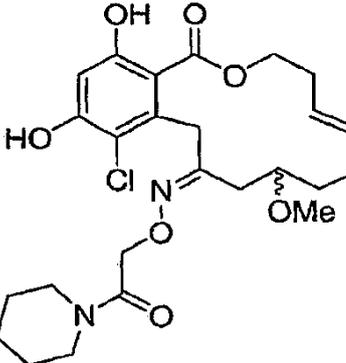
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-a7	
2-a8	
2-a9	
2-a10	

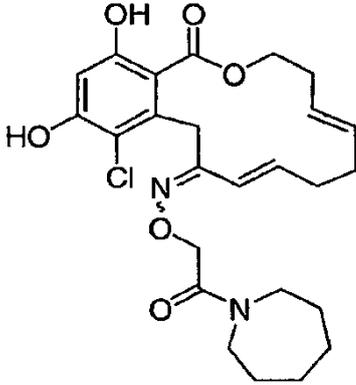
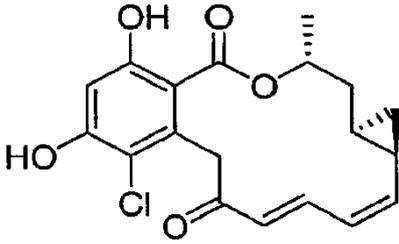
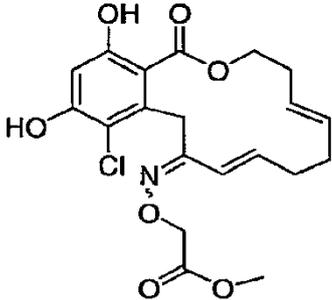
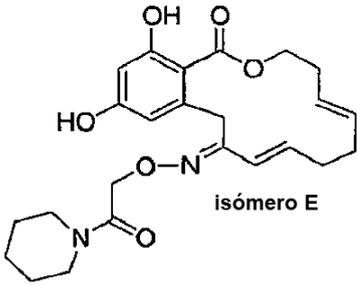
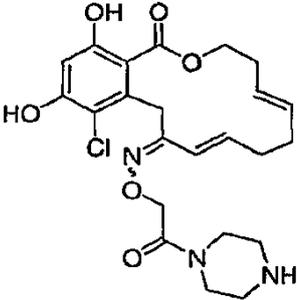
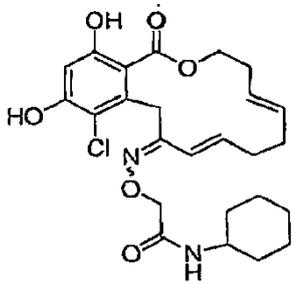
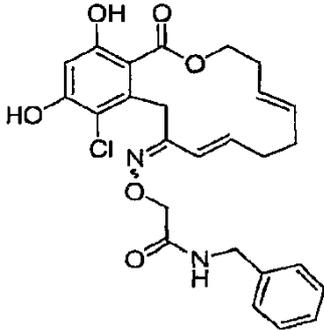
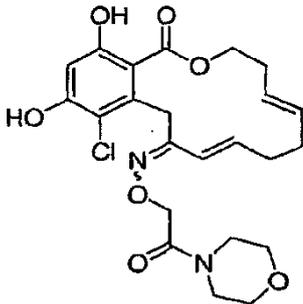
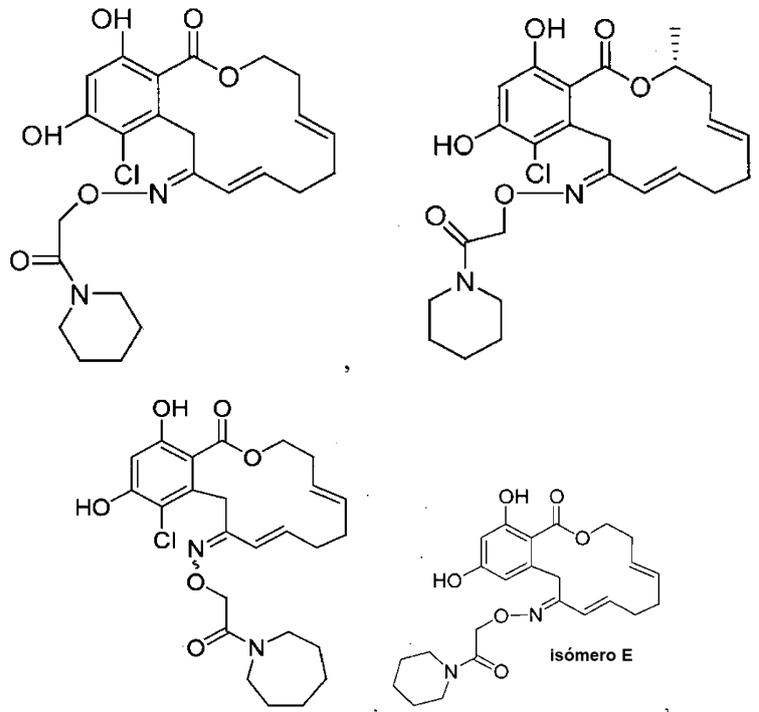
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-a11	
2-a12	
2-a12	
2-a13	 <p>isómero E</p>

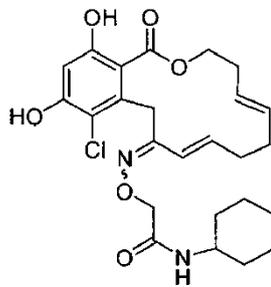
Tabla 1	
Designación del compuesto	Estructura
2-a15	 <p>The structure of compound 2-a15 features a central benzene ring with a chlorine atom at the 3-position and two hydroxyl groups at the 4 and 5 positions. This ring is connected to a bicyclic system consisting of a six-membered ring with an oxygen atom and a seven-membered ring with a double bond. A nitrogen atom is double-bonded to the benzene ring and single-bonded to the seven-membered ring. This nitrogen is also bonded to a propyl chain that ends in a carbonyl group, which is further attached to a piperazine ring.</p>
2-a16	 <p>The structure of compound 2-a16 is identical to 2-a15, except that the piperazine ring is replaced by a cyclohexane ring with an NH group.</p>
2-a17	 <p>The structure of compound 2-a17 is identical to 2-a15, except that the piperazine ring is replaced by a benzylamine group (a methylene group attached to a benzene ring).</p>
2-a18	 <p>The structure of compound 2-a18 is identical to 2-a15, except that the piperazine ring is replaced by a morpholine ring.</p>

Por lo tanto, la presente invención da a conocer lo siguiente:

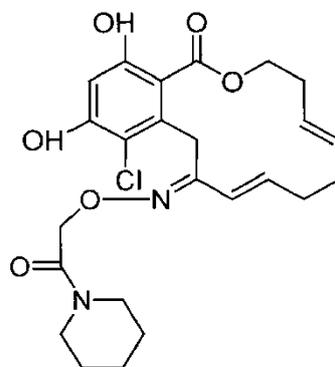
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



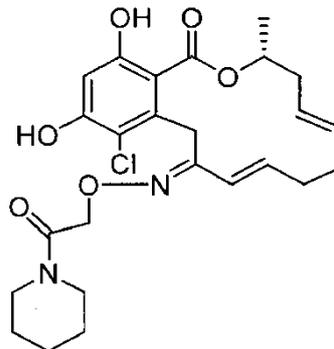
5 y



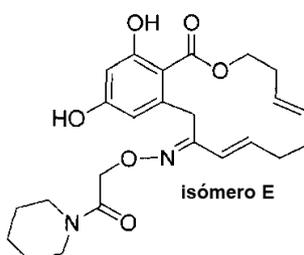
2. El compuesto según 1, en donde el compuesto es:



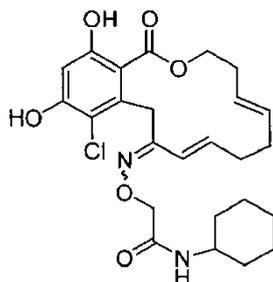
3. El compuesto según 1, en donde el compuesto es:



4. El compuesto según 1, en donde el compuesto es:



5. El compuesto según 1, en donde el compuesto es:



6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 5 para uso como medicamento.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de 1 a 5 para uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, enfermedad cardiovascular, alergia, asma, una enfermedad hormonal o una enfermedad asociada con neovascularización indeseada.

8. El compuesto para uso de acuerdo con 7,

en donde el cáncer es un tumor sólido, un tumor de la sangre, de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, de huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de las vías biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas, de la cavidad bucal, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, o leucemia;

en donde la enfermedad asociada con neovascularización indeseable comprende enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidérmicas, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión queratitis sicca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *micobacterias*, degeneración de lípido, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *herpes simple*, infecciones por *herpes zóster*, infecciones

protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, traumatismo, artritis reumatoidea, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, queratotomía radial penfigoide o rechazo de injerto córneo, anemia de células falciformes, sarcoidosis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, enfermedad de Best, miopía, fosesta del nervio óptico, enfermedad de Stargart, pars plana, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis o complicaciones post-láser. o

en donde la enfermedad inflamatoria es estimulación excesiva o anormal de células endoteliales, aterosclerosis, malfuncionamiento vascular, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunes, enfermedad de Bechet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a artritis reumatoide, enfermedades de la piel, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular o síndrome de Osler Weber.

Salas farmacéuticamente aceptables y profármacos

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" y el término "profármaco" se usan en la memoria para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (como una sal, un éster, un fosfato éster, sal de un éster o grupo relacionado) de un compuesto que, tras la administración a un paciente, da a conocer el compuesto descrito en la memoria. En casos en que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos para formar sales de ácido o base no tóxicas estables, la administración de los compuestos como sales puede ser adecuada. La expresión sales o complejos farmacéuticamente aceptables se refiere a sales o complejos que retienen la actividad biológica de los compuestos de la presente invención y exhiben efectos toxicológicos no deseados mínimos.

Los ejemplos no limitativos de dichas sales son (a) sales de adición de ácidos formadas con ácidos inorgánicos tales como sulfato, nitrato, bicarbonato y sales de carbonato (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico y similares), y sales formadas con ácidos orgánicos como sales de tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutaratato y α -glicerofosfato, como ácido acético, ácido oxálico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido málico, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido tánico, ácido pámico, ácido alginico, ácido poliglutámico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico y ácido poligalacturónico; (b) sales de adición de base formadas con cationes de metales tales como zinc, calcio, bismuto, bario, magnesio, aluminio, cobre, cobalto, níquel, cadmio, sodio, potasio, litio y similares, o con un catión formado a partir de amoníaco, N,N-dibenciletilendiamina, D-glucosamina, tetraetilamonio o eiltendiamina; o (c) combinaciones de (a) y (b); p. ej., una sal de tanato de zinc o similar. También se incluyen en esta definición las sales cuaternarias farmacéuticamente aceptables conocidas por los expertos en la técnica, que incluyen específicamente la sal de amonio cuaternario de la fórmula $-NR^+A^-$, en donde R es como se definió anteriormente y A es un contraión, incluidos cloruro, bromuro, yoduro, -O-alquilo, toluenosulfonato, metilsulfonato, sulfonato, fosfato o carboxilato (como benzoato, succinato, acetato, glicolato, maleato, malato, citrato, tartrato, ascorbato, benzoato, cinnamoato, mandeloato, benciloato y difenilacetato).

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos convencionales conocidos en la técnica, por ejemplo, sometiendo a reacción un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado para proporcionar un anión fisiológicamente aceptable.

"Profármacos" farmacéuticamente aceptables hacen referencia a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, se hidroliza o se oxida, en el hospedante para formar el compuesto de la presente invención. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminorar, desaminar, hidroxilar, deshidroxilar, hidrolizar, deshidrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar, desfosforilar para producir el compuesto activo. Por ejemplo, un profármaco adecuado puede ser un éster o una amida de un ácido carboxílico que se hidroliza para formar el ácido. Los ejemplos no limitativos de profármacos incluyen, entre otros, ésteres o amidas alquilo o aralquilo, incluidos ésteres o amidas de metilo, etilo, propilo, bencilo y bencilo sustituido. Los profármacos comprenden también fosfato ésteres de los compuestos.

Estereoisomería y polimorfismo

Los compuestos de la presente invención que tienen un centro quiral pueden existir y aislarse en formas ópticamente puras y racémicas. La presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, diastereomérica, polimorfa o estereoisomérica, o sus mezclas, de un compuesto de la invención, que posee las propiedades útiles descritas en este documento.

En una realización, los compuestos se preparan en forma ópticamente activa por síntesis asimétrica usando los procedimientos descritos en este documento, o transformaciones sintéticas conocidas por los expertos en la técnica.

Los ejemplos de métodos para obtener materiales ópticamente activos se conocen en la técnica, e incluyen por lo menos los siguientes.

- i) separación física de cristales--una técnica mediante la cual los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica se puede usar si existen los cristales de los enantiómeros separados, es decir el material es un conglomerado y los cristales son visualmente distintos;
- 5 ii) cristalización simultánea--una técnica mediante la cual los enantiómeros individuales se cristalizan por separado de una disolución del racemato, posiblemente solamente si la última es un conglomerado en estado sólido;
- iii) resoluciones enzimáticas--una técnica mediante la cual la separación parcial o completa de un racemato en virtud de las distintas tasas de reacción para los enantiómeros con una enzima;
- 10 iv) síntesis asimétrica enzimática--una técnica sintética mediante la cual por lo menos una etapa de la síntesis usa una reacción enzimática para obtener un precursor enantioméricamente puro o sintético enriquecido del enantiómero deseado;
- v) síntesis asimétrica química--una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral bajo condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que se puede lograr usando catalizadores quirales o auxiliares quirales;
- 15 vi) separaciones diastereoméricas--una técnica mediante la cual un compuesto racémico se somete a reacción con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales a diastereómeros. Los diastereómeros resultantes luego se separan por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias estructurales más distintas y el auxiliar quiral posteriormente se elimina para obtener el enantiómero deseado;
- 20 vii) transformaciones de primer y segundo orden--una técnica mediante la cual los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en solución del diastereómero del enantiómero deseado o donde la cristalización preferencial del diastereómero del enantiómero deseado perturba el equilibrio de modo tal que eventualmente en principio todo el material se convierte al diastereómero cristalino del enantiómero deseado. El enantiómero deseado luego se libera del diastereómero;
- 25 viii) resoluciones cinéticas--esta técnica se refiere al logro de resolución parcial o completa de un racemato (u otra resolución de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de tasas de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo o catalizador quiral, no racémico bajo condiciones cinéticas;
- ix) síntesis enantioespecífica de precursores no racémicos--una técnica sintética mediante la cual el enantiómero deseado se obtiene de materiales de partida no quirales y donde la integridad estereoquímica no está o está solo mínimamente comprometida durante el curso de la síntesis;
- 30 x) cromatografía líquida quiral--una técnica mediante la cual los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil líquida en virtud de sus interacciones diferentes con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar hecha de material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las diferentes interacciones;
- 35 xi) cromatografía gaseosa quiral--una técnica mediante la cual el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus diferentes interacciones en la fase gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;
- xii) extracción con disolventes quirales--una técnica mediante la cual los enantiómeros se separan en virtud de disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular; o
- 40 xiii) transporte por las membranas quirales--una técnica mediante la cual un racemato se pone en contacto con una barrera de membrana delgada. La barrera usualmente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza impulsora tal como concentración o presión diferencial causa el transporte por la barrera de la membrana. La separación ocurre como consecuencia de la naturaleza quiral no racémica de la membrana que permite que pase solamente un enantiómero del racemato.

Definiciones

- 45 Siempre que un término en la memoria se identifique como un intervalo (es decir, un alquilo C_{1-4}), el intervalo independientemente se refiere a cada elemento del intervalo. Como un ejemplo no limitativo, alquilo C_{1-4} significa, independientemente, alquilo C_1 , C_2 , C_3 o C_4 . De modo similar, cuando se hace referencia a uno o más sustituyentes como "seleccionados independientemente de" un grupo, esto significa que cada sustituyente puede ser cualquier
- 50 elemento de ese grupo, y cualquier combinación de estos grupos puede separarse del grupo. Por ejemplo, si R^1 y R^2 se pueden seleccionar independientemente de X, Y y Z, esto incluye separadamente los grupos R^1 es X y R^2 es X; R^1 es X y R^2 es Y; R^1 es X y R^2 es Z; R^1 es Y y R^2 es X; R^1 es Y y R^2 es Y; R^1 es Y y R^2 es Z; R^1 es Z y R^2 es X; R^1 es Z y R^2 es Y; y R^1 es Z y R^2 es Z.

El término "alquilo" tal como se emplea en la presente memoria, a menos que se especifique algo distinto, se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, incluidos, entre otros, grupos con C₁ a C₁₀.

5 La expresión "alquilo inferior" se refiere a un hidrocarburo saturado lineal, ramificado o cíclico, primario, secundario o terciario, que incluye grupos con C₁ a C₄, y si es adecuado un grupo alquilo cíclico (por ejemplo ciclopropilo).

Los ejemplos ilustrativos de grupos alquilo son metilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, sec-butilo, isobutilo, *terc*butilo, ciclobutilo, 1-metilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, ciclopentilo, hexilo, isohexilo y ciclohexilo. A menos que se especifique algo distinto, el grupo alquilo puede no estar sustituido o estar sustituido con uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en alquilo, halo, haloalquilo, hidroxilo, carboxilo, acilo, aciloxi, amino, amido, derivados de carboxilo, alquilamino, dialquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, tiol, imina, ácido sulfónico, sulfato, sulfonilo, sulfanilo, sulfinilo, sulfamonilo, éster, ácido carboxílico, amida, fosfonilo, fosfinilo, fosfrilo, fosfino, tioéster, tioéter, haluro de ácido, anhídrido, oxima, hidrozina, carbamato, ácido fosfónico, fosfato, fosfonato o cualquier grupo funcional viable que no inhiba la actividad farmacológica de este compuesto, o bien desprotegido o protegido según sea necesario, como saben los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Greene, *et al.*, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991.

El término "halo" o "halógeno", tal como se emplea en este documento, incluye cloro, bromo, yodo y fluoro.

El término "quiral" tal como se emplea en la presente memoria, incluye un compuesto que tiene la propiedad de que no es superponible en su imagen espejo.

20 El término "tautómero" tal como se emplea en la presente memoria se refiere a estructuras alternativas que son reconocidas en la técnica por estar en equilibrio con la estructura representada. Por ejemplo, la estructura del enol a continuación es un tautómero de la estructura de la cetona y se reconoce que está en equilibrio con la estructura de la cetona.



25 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "solvato" o la expresión "solvato farmacéuticamente aceptable" es un solvato de la asociación de una o más moléculas disolventes a una a o más moléculas de cualquiera de las fórmulas I, II, III, IV o V o los compuestos representados en la Tabla 1. El término solvato incluye hidratos (p. ej., hemihidrato, monohidrato, dihidrato, trihidrato, tetrahidrato y similares).

30 El término "alquiltio" hace referencia a un alquilsulfuro de cadena lineal o ramificada del número de carbonos especificados, como por ejemplo, alquiltio C₁₋₄, etiltio, -S-alquilo, -S-alqueno, -S-alquino, etc.

Los términos "alquilamino" o "arilamino" se refieren a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente. A menos que se indique concretamente algo distinto en esta solicitud, cuando el alquilo es un resto adecuado, entonces es alquilo inferior, o bien sustituido o insustituido.

35 El término "alquilsulfonilo" significa una alquilsulfona de cadena lineal o ramificada del número de átomos de carbono especificado, como por ejemplo, metilsulfonilo o alquilsulfonilo C₁₋₆.

El término "alcoxicarbonilo" se refiere a un éster de cadena lineal o ramificada de un derivado de ácido carboxílico del número de átomos de carbono especificado, como por ejemplo un metoxicarbonilo, MeOCO-.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "nitro" significa NO₂; El término "sulfhidrido" significa -SH; y el término "sulfonilo" significa -SO₂.

40 Los términos "alqueno" y "alquino" hacen referencia a restos alquilo, incluidas formas sustituidas e insustituidas en donde por lo menos un enlace saturado C-C se reemplaza con un enlace doble o triple. Por lo tanto, alqueno C₂₋₆ puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo. De modo similar, alquino C₂₋₆ puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo.

45 El término "alquileo" incluye un radical alquilo divalente de cadena saturada, lineal, de la fórmula -(CH₂)_n-, en donde "n" puede ser cualquier entero de 1 a 10.

"Alquilo", "alcoxi", "alqueno", "alquino", etc., incluye grupos de cadena lineal y ramificados. No obstante, la referencia a un radical individual tal como "propilo" abarca solamente el radical de cadena recta, mientras que un isómero de cadena ramificada tal como "isopropilo" se denomina específicamente así.

5 El término "arilo", tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique concretamente otra cosa, se refiere a cualquier anillo de carbono monocíclico, bicíclico o tricíclico estable de hasta 8 miembros en cada anillo, en donde por lo menos un anillo es aromático, como se define con la regla Huckel $4n+2$, y específicamente fenilo, bifenilo o naftilo. El término incluye tanto restos sustituidos como insustituidos. El grupo arilo puede ser sustituido con cualquier resto descrito, incluidos entre otros uno o más restos seleccionados del grupo que consiste en
10 halógeno (fluoro, cloro, bromo o yodo), hidroxilo, amino, azido, alquilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, o bien o bien protegido o desprotegido según sea necesario, como sabrán los expertos en la técnica, por ejemplo, en Greene et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 3^{era} Ed., 1999.

15 El término "alcarilo" o "alquilarilo" se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo o un grupo alquilo unido a la molécula a través de un grupo arilo definido en este documento. El término "aralquilo" o "arilalquilo" se refiere a un grupo arilo sustituido con un sustituyente aralquilo o unido a la molécula a través de un grupo arilo como se definió anteriormente.

El término "cicloalquilo" incluye un anillo de C_{3-8} , incluidos, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

20 El término "alcoxi" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que tiene un radical oxígeno unido, en donde el grupo alquilo tiene el número de carbonos especificado o cualquier número dentro de este intervalo. Por ejemplo, un "-O-alquilo", alcoxi C_{1-4} , metoxi, etc.

El término "acilo" incluye un grupo de la fórmula $C(O)R'$, en donde R' es un alquilo lineal, ramificado o cíclico (incluido alquilo inferior), residuo carboxilato de un aminoácido, arilo que incluye fenilo, heteroarilo, alcarilo, aralquilo, incluido bencilo, alcóxialquilo incluido metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluido alquilo inferior), arilo incluido fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, fluoro, yodo, alquilo C_1 a C_4 o alcoxi C_1 a C_4 , ésteres sulfonato tales como alquil o aralquil sulfonilo incluidos metanosulfonilo, mono, di o trifosfato éster, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo incluidos bencilo, alcóxialquilo incluidos metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo en forma óptima comprenden un grupo fenilo. En realizaciones no limitativas, los grupos acilo incluyen acetilo, trifluoroacetilo, metilacetilo, ciclopropilacetilo, ciclopropil-carboxi, propionilo, butirilo, isobutirilo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, neo-heptanoílo, fenilacetilo, 2-acetoxi-2-fenilacetilo, difenilacetilo, α -metoxi- α -trifluorometil-fenilacetilo, bromoacetilo, 2-nitro-bencenoacetilo, 4-cloro-bencenoacetilo, 2-cloro-2,2-difenilacetilo, 2-cloro-2-fenilacetilo, trimetilacetilo, clorodifluoroacetilo, perfluoroacetilo, fluoroacetilo, bromodifluoroacetilo, metoxiacetilo, 2-tiofenacetilo, clorosulfonilacetilo, 3-metoxifenilacetilo, fenoxiacetilo, terc-butilacetilo, tricloro acetilo, monocloro-acetilo, dicloro acetilo, 7H-dodecafluoro-heptanoílo, perfluoro-heptanoílo, 7H-dodeca-fluoroheptanoílo, 7-cloro dodecafluoro-heptanoílo, 7-cloro -dodecafluoro-heptanoílo, 7H-dodecafluoroheptanoílo, 7H-dodeca-fluoroheptanoílo, nona-fluoro-3,6-dioxa-heptanoílo, nonafluoro-3,6-dioxaheptanoílo, perfluoroheptanoílo, metoxibenzoílo, metil 3-amino-5-feniltiofeno-2-carboxilo, 3,6-dicloro -2-metoxibenzoílo, 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoílo, 2-bromo-propionilo, omega-aminocaprilol, decanoílo, n-pentadecanoílo, estearilo, 3-ciclopentil-propionilo, 1-benceno-carboxilo, O-acetilmandelilo, pivaloil acetilo, 1-adamantano-carboxilo, ciclohexano-carboxilo, 2,6-piridinadicarboxilo, ciclopropano-carboxilo, ciclobutano-carboxilo, perfluorociclohexilo carboxilo, 4-metilbenzoílo, cloro metil isoxazolil carbonilo, perfluorociclohexil carboxilo, crotonilo, 1-metil-1H-indazol-3-carbonilo, 2-propenilo, isovalerilo, 1-pirrolidinacarbonilo, 4-fenilbenzoílo.

El término "acilamino" incluye un grupo que tiene una estructura de "-N(R')-C(=O)-R'", en donde cada R es independientemente como se definió anteriormente.

45 El término "éster" incluye un grupo de la estructura "-C(=O)-O-R'" o "-O-C(=O)-R'", en donde R es un alquilo lineal, ramificado o cíclico (incluido alquilo inferior), residuo carboxilato de un aminoácido, arilo incluido fenilo, heteroarilo, aralquilo incluido bencilo, alcóxialquilo incluido metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo; o alquilo sustituido (incluido alquilo inferior), arilo incluido fenilo opcionalmente sustituido con cloro, bromo, fluoro, yodo, alquilo C_1 a C_4 o alcoxi C_1 a C_4 , ésteres sulfonato tales como alquil o aralquil sulfonilo incluidos metanosulfonilo, mono, di o trifosfato éster, tritilo o monometoxi-tritilo, bencilo sustituido, alcarilo, aralquilo incluidos bencilo, alcóxialquilo incluidos metoximetilo, ariloxialquilo tal como fenoximetilo. Los grupos arilo en forma óptima comprenden un grupo fenilo.
50

El término "heteroátomo" incluye un átomo distinto de carbono o hidrógeno en la estructura de un compuesto heterocíclico, en donde los ejemplos no limitativos son nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo o boro.

El término "carbonilo" o "incluye un grupo de la estructura "-C(=O)-X-R'" o "X-C(=O)-R'", en donde X es O, S, o un enlace, y cada R es independientemente como se definió anteriormente para el "éster".
55

El término "heterociclo", "heterociclilo", o "heterocíclico" tal como se emplea en la presente memoria incluye sistemas de anillos no aromáticos que tienen cuatro a catorce miembros, preferiblemente cinco a diez, en donde uno o más carbonos del anillo, preferiblemente uno a cuatro, se reemplazan con un heteroátomo. Los ejemplos de anillos

heterocíclicos incluyen 3-1H-bencimidazol-2-ona, (1-sustituido)-2-oxo-bencimidazol-3-ilo, 2-tetrahidro-furanilo, 3-tetrahidrofuranilo, 2-tetrahidropirranilo, 3-tetrahidropirranilo, 4-tetra-hidropirranilo, [1,3]-dioxalanilo, [1,3]-dithiolanilo, [1,3]-dioxanilo, 2-tetra-hidrotiofenilo, 3-tetrahidrotiofenilo, 2-morfolinilo, 3-morfolinilo, 4-morfolinilo, 2-tiomorfolinilo, 3-thiomorfolinilo, 4-tiomorfolinilo, 1-pirrolidinilo, 2-pirrolidinilo, 3-pirrolidinilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-piperidinilo, 4-tiazolidinilo, diazolonilo, diazolonilo N-sustituido, 1-phthalimidinilo, benzoxanilo, benzopirrolidinilo, benzopiperidinilo, benzoxolanilo, benzotiolanilo y benzotianilo. También se incluye dentro del alcance del término "heterociclilo" o "heterocíclico", como se usa en este documento, un grupo en el que un anillo no aromático que contiene heteroátomos se condensa a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos, como en un indolinilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahydroquinolinilo, en donde el radical o el punto de sujeción es un anillo no aromático que contiene un heteroátomo. El término "heterociclo", "heterociclilo" o "heterocíclico" o bien saturado o parcialmente insaturado, también se refiere a anillos opcionalmente sustituidos.

El término "heteroarilo", utilizado solo o como parte de un resto más grande como en "heteroaralquilo" o "heteroarilalcoxi", se refiere a grupos de anillos heteroaromáticos que tienen cinco a catorce miembros. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen 2-furanilo, 3-furanilo, 3-furazanilo, N-imidazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, 5-imidazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-oxadiazolilo, 5-oxadiazolilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 1-pirazolilo, 2-pirazolilo, 3-pirazolilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-pirimidilo, 3-piridazinilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 5-tetrazolilo, 2-triazolilo, 5-triazolilo, 2-tienilo, 3-tienilo, carbazolilo, bencimidazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indolilo, quinolinilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzooxazolilo, bencimidazolilo, isoquinolinilo, indazolilo, isoindolilo, acridinilo y benzoisoxazolilo. También se incluye dentro del alcance del término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente memoria, un grupo en el que un anillo heteroatómico se condensa a uno o más anillos aromáticos o no aromáticos en donde el radical o punto de sujeción está en el anillo heteroaromático. Los ejemplos incluyen tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquino-linilo y pirido [3,4-d]pirimidinilo. El término "heteroarilo" también se refiere a anillos opcionalmente sustituidos. El término "heteroarilo" se puede usar de manera intercambiable con la expresión "anillo heteroarilo" o el término "heteroaromático".

El término "amino", tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se indique concretamente algo distinto, incluye un resto representado por la estructura "-N(R)₂", e incluye aminas primarias, secundarias y terciarias opcionalmente sustituidas con grupos alquilo, arilo, heterociclilo y/o sulfonilo. Por lo tanto, (R)₂ puede representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo o un resto hidrógeno y uno alquilo.

El término "amido" tal como se emplea en este documento incluye un carbonilo sustituido con amino, mientras que el término "amidino" significa un grupo que tiene la estructura "-C(=NH)-NH₂".

El término "amina cuaternario" tal como se emplea en la presente memoria incluye sales de amonio cuaternario que tienen nitrógeno positivamente cargado. Se forman por la reacción entre un nitrógeno básico en el compuesto de interés y un agente de cuaternización adecuado tal como, por ejemplo, metilioduro o bencilioduro. Los contraiones adecuados que acompañan a una amina cuaternaria incluyen iones de acetato, trifluoroacetato, cloro, bromo y yodo.

El término "sustituido" incluye grados múltiples de sustitución con uno o más sustituyentes denominados, por ejemplo, halo, hidroxilo, tio, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, amino, carboxamido, etc. Si existen múltiples posibilidades de sustituyentes, el compuesto puede sustituirse con uno o más de los grupos sustituyentes descritos o reivindicados, independientemente uno del otro, y tomados en forma individual o plural.

El término "protegido" tal como se emplea en la presente memoria y a menos que se defina otra cosa se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para prevenir mayor acción o para otros propósitos. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica conocen una amplia gama de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno.

La expresión "grupo protector" se usa en este documento para hacer referencia a un grupo que puede estar unido a un grupo reactivo, incluidos heteroátomos tales como oxígeno o nitrógeno, para prevenir que el grupo reactivo participe en una reacción. Se puede usar cualquiera de los grupos protectores descritos en Greene, et al., Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons, segunda edición, 1991. Los ejemplos de grupos protectores adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello, grupos alcoxilalquilo tales como etoximetilo y metoximetilo; grupos protectores sililo, tales como terc-butildimetil sililo (TBS), fenildimetilsililo, trimetilsililo (TMS), 2-trimetilsililettoximetilo (SEM) y 2-trimetilsililetilo; y bencilo y bencilo sustituido.

Se ha de entender que los distintos estereoisómeros posibles de los grupos anteriormente mencionados y mencionados en este documento están dentro del significado de los términos y ejemplos individuales, a menos que se especifique otra cosa. Como ejemplo ilustrativo, "1-metil-butilo" existe tanto en forma de (R) como de (S), por consiguiente, tanto (R)-1-metil-butilo como (S)-1-metil-butilo se abarcan con el término "1-metil-butilo", a menos que se indique específicamente lo contrario.

El término "paciente" incluye a seres humanos y sujetos veterinarios.

Una "cantidad eficaz" es la cantidad de compuesto en que se logra un resultado beneficioso cuando el compuesto se administra a un paciente o alternativamente, la cantidad del compuesto que posee una actividad deseada *in vivo* o *in vitro*. En el caso de trastornos proliferativos, un resultado clínico beneficioso incluye una reducción en el grado o la intensidad de los síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno y/o un incremento en la longevidad y/o la calidad de vida del paciente en comparación con la ausencia del tratamiento. Por ejemplo, para un sujeto con cáncer, un "resultado clínico beneficioso" incluye una reducción en una masa tumoral, una reducción en la tasa de crecimiento del tumor, una reducción en la metástasis, una reducción en la intensidad de los síntomas asociados con el cáncer y/o un incremento en la longevidad del sujeto en comparación con ausencia del tratamiento. La cantidad precisa de compuesto administrado a un sujeto dependerá del tipo y la gravedad de la enfermedad o afección y de las características del paciente, como la salud general, el sexo, el peso corporal y la tolerancia a los fármacos. También dependerá del grado, la gravedad y el tipo de trastorno proliferativo. El experto en la técnica será capaz de determinar las dosis adecuadas dependiendo de estos y otros factores.

La expresión "cantidad inhibidora de cinasas" tal como se emplea en esta memoria, se refiere a una cantidad del compuesto que inhibe una enzima cinasa en comparación con un control según lo ensayado por los métodos descritos en este documento.

La expresión "cantidad inhibidora de HSP 90" tal como se emplea en este documento, se refiere a una cantidad del compuesto que inhibe la HSP90 en comparación con un control según lo ensayado por los métodos descritos en este documento.

La expresión "muestra biológica", tal como se emplea en este documento, incluye sin limitación, cultivos celulares o sus extractos; preparaciones de una enzima adecuada para ensayo *in vitro*; material de biopsia obtenido de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos.

El término "cáncer" incluye, aunque sin limitarse a ello, tumores sólidos y tumores de la sangre, e incluye, aunque sin limitarse a ello, los siguientes tipos de cáncer: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, de huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de las vías biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas, de la cavidad bucal, faringe, labio, lengua, boca, , intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, o leucemia; El término "cáncer" incluye cáncer primario, cáncer secundario a tratamiento y cáncer metastásico.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo no tóxico, adyuvante o vehículo que se puede administrar a un paciente, junto con un compuesto de la presente invención, y que no destruye su actividad farmacológica.

Los términos "enfermedad mediada por GSK-3, o "afección mediada por GSK-3", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que GSK-3 cumple una función. Dichas enfermedades o afecciones incluyen, entre otras, diabetes, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, demencia asociada con sida, esclerosis lateral amiotrófica (ALS), esclerosis múltiple (MS), esquizofrenia, hipertrofia del cardiomiocito, reperfusión/isquemia y calvicie.

Los términos "enfermedad mediada por CDK-2, o "afección mediada por CDK-2", tal como se emplean en la presente memoria, hacen referencia a cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que CDK-2 cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por CDK-2" o "enfermedad mediada por CDK-2" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de CDK-2. Dichas afecciones incluyen, entre otras, cáncer, enfermedad de Alzheimer, restenosis, angiogénesis, glomerulonefritis, citomegalovirus, VIH, herpes, psoriasis, aterosclerosis, alopecia y enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoidea, como se describe, por ejemplo, en Fischer, P. M. y Lane, D. P., *Current Medicinal Chemistry*, 7, 1213-1245 (2000); Mani, S., Wang, C., Wu, K., Francis, R. y Pestell, R., *Exp. Opin. Invest. Drugs*, 9, 1849 (2000); Fry, D. W. y Garrett, M. D., *Current Opinion in Oncologic, Endocrine & Metabolic Investigational Drugs*, 2, 40-59 (2000).

Los términos "enfermedad mediada por ERK, o "afección mediada por ERK", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que ERK cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por ERK-2" o "enfermedad mediada por ERK-2" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de ERK-2. Dichas afecciones incluyen, entre otros, cáncer, accidentes cerebrovasculares, diabetes, hepatomegalia, enfermedad cardiovascular que incluye cardiomegalia, enfermedad de Alzheimer, fibrosis quística, enfermedad vírica, enfermedades autoinmunes, aterosclerosis, restenosis, psoriasis, trastornos alérgicos como asma, inflamación, trastornos neurológicos y enfermedades hormonales. La proteína cinasa ERK-2 y su implicancia en diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Bokemeyer et al. 1996, *Kidney Int.* 49, 1187; Anderson et al., 1990, *Nature* 343, 651; Crews et al., 1992, *Science* 258, 478; Bjorbaek et al., 1995, *J. Biol. Chem.* 270, 18848; Rouse et al., 1994, *Cell* 78, 1027; Raingeaud et al., 1996, *Mol. Cell Biol.* 16, 1247; Raingeaud et al. 1996; Chen et al., 1993

Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 90, 10952; Oliver et al., 1995, Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 210, 162; Moodie et al., 1993, Science 260, 1658; Frey y Mulder, 1997, Cancer Res. 57, 628; Sivaraman et al., 1997, J Clin. Invest. 99, 1478; Whelchel et al., 1997, Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 16,589.

5 Los términos "enfermedad mediada por AKT" o "afección mediada por AKT", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que AKT cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por AKT" o "afección mediada por AKT" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de AKT. Las enfermedades o afecciones mediadas por AKT incluyen, entre otras, trastornos proliferativos, cáncer y trastornos neurodegenerativos. La asociación de AKT, también conocida como proteína cinasa B, con diversas enfermedades, se ha descrito por ejemplo en Khwaja, A., Nature, pp. 33-34, 1990; Zang, Q. Y., et al, Oncogene, 19 2000; Kazuhiko, N., et al, The Journal of Neuroscience, 20 2000.

15 Los términos "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que Src cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por Src" o "afección mediada por Src" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivian mediante el tratamiento con un inhibidor de Src. Dichas afecciones incluyen, entre otras, hipercalcemia, osteoporosis, artrosis, cáncer, tratamiento sintomático de metástasis ósea y enfermedad de Paget. La proteína cinasa Src y su implicancia en diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Soriano, Cell, 69, 551 (1992); Soriano et al., Cell, 64, 693 (1991); Takayanagi, J. Clin. Invest., 104, 137 (1999); Boschelli, Drugs of the Future 2000, 25(7), 717, (2000); Talamonti, J. Clin. Invest., 91, 53 (1993); Lutz, Biochem. Biophys. Res. 243, 503 (1998); Rosen, J. Biol. Chem., 261, 13754 (1986); Bolen, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 84, 2251 (1987); Masaki, Hepatology, 27, 1257 (1998); Biscardi, Adv. Cancer Res., 76, 61 (1999); Lynch, Leukemia, 7, 1416 (1993); Wiener, Clin. Cancer Res., 5, 2164 (1999); Staley, Cell Growth Diff., 8, 269 (1997).

25 Los términos "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que Lck cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por Lck" o "afección mediada por Lck" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivan mediante el tratamiento con un inhibidor de Lck. Las enfermedades o afecciones mediadas por Lck incluyen, entre otras, enfermedades autoinmunes como rechazo de trasplantes, alergias, artritis reumatoidea y leucemia. La asociación de Lck con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Molina et al., Nature, 357, 161 (1992).

30 Los términos "enfermedad mediada por Abl" o "afección mediada por Abl", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que Abl cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por Abl" o "afección mediada por Abl" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivan mediante el tratamiento con un inhibidor de Abl. Las enfermedades o afecciones mediadas por Abl incluyen, entre otras, leucemias, particularmente leucemia mielóide crónica. La asociación de Abl con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Druker, et al., N. Engl. J. Med. 2001, 344, 1038-1042.

40 Las expresiones "enfermedad mediada por cKit" o "afección mediada por cKit" tal como se emplean en la presente memoria, significan cualquier estado de enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que cKit cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por cKit" o "afección mediada por cKit" también significan aquellas enfermedades o afecciones aliviadas por el tratamiento con un inhibidor de cKit. Las enfermedades o afecciones mediadas por cKit incluyen, aunque sin limitarse a ello, mastocitosis/leucemia de mastocitos, tumor estomal gastrointestinal, linfoma de linfocitos citolíticos naturales sinonasales/de células T, seminoma/disgerminoma, carcinoma de tiroides, carcinoma pulmonar de células pequeñas, melanoma maligno, carcinoma cístico adenoide, carcinoma de ovario, leucemia mielógena aguda, linfoma de células grandes anaplásicas, angiosarcoma, carcinoma endometrial, linfoma ALL/ de células T pediátrico, carcinoma de mama y carcinoma de próstata. La asociación de cKit con diversas enfermedades se ha descrito por ejemplo en Heinrich, et al., J. Clinical Oncology 2002, 20, 1692-1703.

50 Los términos "enfermedad mediada por Flt3" o "afección mediada por Flt3", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que Flt3 cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por Flt3" o "afección mediada por Flt3" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivan mediante el tratamiento con un inhibidor de Flt3. Las enfermedades o afecciones mediadas por Flt3 incluyen, entre otras, leucemia mielógena aguda, leucemia de linaje mixto y leucemia linfocítica aguda. La asociación de Flt3 con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Stemberg and Licht, Curr. Opin Hematol. 2004, 12, 7-13.

55 Los términos "enfermedad mediada por KDR" o "afección mediada por KDR", tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier estado de enfermedad u otra afección o estado perjudicial en el que se sabe que KDR cumple una función. Las expresiones "enfermedad mediada por KDR" o "afección mediada por KDR" también significan esas enfermedades o afecciones que se alivan mediante el tratamiento con un inhibidor de KDR. Las enfermedades o afecciones mediadas por KDR incluyen, entre otras, carcinoma del pulmón, la mama, el tubo digestivo, riñón, vejiga, ovario y endometrio, tumores intracraneales como glioblastoma multiforme,

60

hemangioblastoma capilar esporádico, malignidades hematológicas como linfoma de células T, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de Burkitt y leucemia promielocítica, degeneración macular asociada con la edad, enfermedad ocular herpética, artritis reumatoidea, isquemia cerebral y endometriosis. La asociación de KDR con diversas enfermedades se ha descrito, por ejemplo, en Ferrara, *Endocrine Reviews* 2004, 25, 581-611.

- 5 La expresión "enfermedad mediada por HSP90" o "afección mediada por HSP90" hace referencia a una afección en la que se sabe que la HSP90 cumple una función. Las afecciones incluyen, entre otras, trastornos inflamatorios, proliferación celular anormal, trastornos autoinmunes, isquemia, trastornos fibrogenéticos que incluyen, entre otros, esclerodermia, polimiositis, lupus sistémico, artritis reumatoidea, cirrosis hepática, formación de queloides, nefritis intersticial y fibrosis pulmonar. (Strehlow, WO 02/02123; PCT/US01/20578).

10 Tratamiento

Los compuestos descritos en este documento son particularmente útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno mediado por cinasas o mediado por HSP90. En una realización, los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo, incluidas metástasis de cáncer. En otra realización, los compuestos descritos en este documento son útiles para el tratamiento o la

15 prevención de un trastorno inflamatorio asociado con cinasas o HSP90.

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos y composiciones que son útiles para tratar el cáncer.

- 20 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de los siguientes tipos de cáncer: mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, de huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de las vías biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas, de la cavidad bucal, faringe, labio, lengua, boca, , intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, o leucemia;

- 25 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para tratar cáncer, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V descrito en este documento a un paciente con cáncer.

- 30 La angiogénesis se caracteriza por la proliferación de células endoteliales para formar nuevos vasos sanguíneos (a menudo llamada neovascularización). La inhibición de mitosis de las células endoteliales resulta en la inhibición de la angiogénesis. Otro aspecto de la presente invención se refiere por lo tanto a la inhibición de mitosis indeseables que incluyen angiogénesis indeseable. Una enfermedad mamífera caracterizada por mitosis celular indeseable, como se define en este documento incluye, entre otros, estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales (p. ej., aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis de tumores, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, tracomas y granulomas piogénicos, malfuncionamiento vascular, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios y autoinmunes, enfermedad de Behcet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a
- 35 artritis reumatoidea, enfermedades de la piel como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares como retinopatía de prematuridad (fibroplásica retrolental), degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y síndrome de Osler Weber (enfermedad de Osler-Weber-Rendu).

- Otras angiogénesis indeseadas implican proceso normales que incluyen ovulación e implantación de una blástula. Las composiciones anteriormente descritas se pueden usar como anticonceptivos para reducir o prevenir la vascularización uterina requerida para el implante de los embriones. Por consiguiente, las composiciones anteriormente descritas se pueden usar para bloquear la ovulación de una blástula o para bloquear la menstruación (inducir la amenorrea).
- 40

- Las enfermedades asociadas con mitosis indeseable, incluida la neovascularización, se pueden tratar de acuerdo con la presente invención. Dichas enfermedades incluyen, aunque sin limitarse a ello, enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidérmica, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto, queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigión queratitis sicca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *micobacteria* , degeneración de lípidos, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones de *herpes simple* , infecciones de *herpes zóster* , infecciones por
- 50 protozoos, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, traumatismo, artritis reumatoidea, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, penfigoide, queratotomía radial y rechazo de injerto córneo.

- Otras enfermedades asociadas con mitosis indeseable, incluida la neovascularización, se pueden tratar de acuerdo con la presente invención. Dichas enfermedades incluyen, entre otras, anemia de células falciformes, sarcoidosis,
- 55 pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedades obstructivas de las carótidas, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, enfermedad de Best, miopía, fosea del nervio óptico, enfermedad de Stargart, pars plana, desprendimiento retinal crónico,

síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis y complicaciones post-láser. Otras enfermedades incluyen, entre otras, enfermedades asociadas con rubeosis (neovascularización del iris y el ángulo) y enfermedades causadas por la proliferación anormal de tejido fibrovascular o fibroso incluidas todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa, asociadas o no con diabetes.

- 5 Otro aspecto de la invención se refiere al tratamiento de enfermedades inflamatorias que incluyen, aunque sin limitarse a ello, estimulación excesiva o anormal de las células endoteliales (*p. ej.*, aterosclerosis), tumores sólidos y metástasis de tumores, tumores benignos, por ejemplo, hemangiomas, neuromas acústicos, tracomas y granulomas piogénicos, malfuncionamiento vascular, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunes, enfermedad de Behcet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a la artritis reumatoidea, enfermedades de la piel como psoriasis, retinopatía diabética y otras enfermedades angiogénicas oculares tales como retinopatía de prematuridad (fibroplástica retrolental); degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y síndrome de Osler Weber (enfermedad de Osler-Weber-Rendu). Otras angiogénesis indeseadas implican proceso normales que incluyen ovulación e implantación de una blástula. Por consiguiente, las composiciones anteriormente descritas se pueden usar para bloquear la ovulación de una blástula o para bloquear la menstruación (inducir la amenorrea).

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de HSP90 en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable. La invención también da a conocer un método para tratar una enfermedad mediada por HSP90.

- 20 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de Aurora A en un paciente, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

- Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por GSK-3 con un inhibidor de GSK-3, que comprende administrar a un paciente una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V o su sal o profármaco farmacéuticamente aceptable.

- 25 Un aspecto se refiere a un método para mejorar la síntesis de glucógeno y/o reducir los niveles en sangre de glucosa en un paciente que lo necesita, en donde el método comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica. Este método es especialmente útil para pacientes diabéticos. Otro método se refiere a inhibir la producción de la proteína Tau hiperfosforilada, que es útil para obstaculizar o demorar el avance de la enfermedad de Alzheimer. Otro método se refiere a inhibir la fosforilación de beta.-catenina, que es útil para tratar la esquizofrenia.

Otro aspecto se refiere a inhibir la actividad de GSK-3 en una muestra biológica, en donde el método comprende poner en contacto la muestra biológica con un inhibidor de GSK-3 de la fórmula I, II, III, IV o V.

- 35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de GSK-3 en un paciente, que comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por CDK-2, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

- 40 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de CD-2 en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

- 45 Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades mediadas por ERK-2, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de ERK-2 en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

- 50 Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir enfermedades mediadas por AKT, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de AKT en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Src, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

5 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de Src en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Lck con un inhibidor de Lck, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o su composición farmacéutica.

10 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de Lck en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

15 Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Abl con un inhibidor de Abl, en donde el método comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V, o su composición farmacéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de Abl en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

20 Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por cKit, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de cKit en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

25 Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por Fit-3, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

30 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de Fit3 en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

Otro aspecto se refiere a un método para tratar o prevenir una enfermedad mediada por KDR, que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o su composición farmacéutica.

35 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un método para inhibir la actividad de KDR en una muestra biológica o en un paciente, en donde el método comprende administrar al paciente un compuesto de fórmula I, II, III, IV o V o una composición que comprende dicho compuesto.

40 Una cantidad eficaz para inhibir la proteína cinasa es una cantidad que causa la inhibición mensurable de la actividad de la cinasa en comparación con la actividad de la enzima en ausencia de un inhibidor. Se puede usar cualquier método para determinar la inhibición, como por ejemplo los Ejemplos de ensayos biológicos descritos a continuación.

Composiciones farmacéuticas

45 Los mamíferos, y concretamente los seres humanos, que padecen un trastorno respiratorio se pueden tratar mediante administración por inhalación, sistémica, oral, tópica o transdérmica de una composición que comprende una cantidad eficaz de los compuestos descritos en este documento o su sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos o composiciones típicamente se administran por administración oral o inhalación. Alternativamente, los compuestos se pueden administrar por vía subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, parenteral, oral, submucosa, por inhalación, en forma transdérmica mediante un parche de liberación lenta, o en forma tópica, en un intervalo de dosis eficaz para tratar la afección diana.

50 Una dosis eficaz se puede determinar fácilmente con el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. Para determinar la dosis eficaz, se considera un número de factores que incluyen, entre otros: la especie del paciente; su talla, edad y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado de compromiso o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular

administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el esquema de administración seleccionado; y el uso de medicamentos concomitantes.

En una realización separada, los compuestos de la invención son en la forma de una dosis inhalada. En esta realización, los compuestos pueden estar en la forma de una suspensión en aerosol, un polvo seco o una forma de partícula líquida. Los compuestos se pueden preparar para administración como pulverización nasal o como inhalador, como un inhalador de dosificación. Los inhaladores dosificadores presurizados ("MDI") en general administran partículas aerosolizadas suspendidas en propulsores de cloro fluorocarbono tales como CFC-11, CFC-12, o los fluorocarbonos sin cloro o propulsores alternativos tales como los fluorocarbonos, HFC-134A o HFC-227 con o sin tensioactivos y agentes puente adecuados. Los inhaladores de polvo seco también se pueden utilizar, o bien activados por aspiración o administrados por presión de aire o gas tal como el inhalador de polvo seco descrito en la solicitud de patente de Schering Corporation International núm. PCT/US92/05225, publicada el 7 de enero de 1993 así como también el Turbuhaler™ (disponible de Astra Pharmaceutical Products, Inc.) o el Rotahaler™ (disponible de Allen & Hanburys) que se pueden usar para administrar las partículas aerosolizadas como polvo finamente molido en agregados grandes o bien solas o en combinación con algún vehículo farmacéuticamente aceptable, p. ej., lactosa; y nebulizadores.

Los compuestos de la invención también se pueden administrar en cantidades específicas y medidas en la forma de una suspensión acuosa por el uso de un atomizador. Las composiciones de suspensión acuosa de la presente invención se pueden preparar mezclando los compuestos con agua y otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones de suspensión acuosa de acuerdo con la presente invención pueden contener, entre otros, agua, auxiliares y/o uno o más de los excipientes, tales como: agentes de suspensión, p. ej., celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica, hidroxpropil-metil celulosa; humectantes, p. ej., glicano y propilenglicol; ácidos, bases o sustancias tampón para ajustar el pH, p. ej., ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de sodio, además de mezclas de citrato y tampones de fosfato; tensioactivos, p. ej., Polisorbato 80; y conservantes antimicrobianos, p. ej., cloruro de benzalconio, alcohol feniletílico y sorbato de potasio.

Las dosificaciones sistémicas típicas para todas las condiciones descritas en este documento son aquellas que oscilan entre 0,01 mg/kg y 1500 mg/kg de peso corporal por día como dosis diaria única o dosis diarias divididas. Las dosificaciones preferidas para todas las condiciones descritas oscilan entre 0,5 y 1500 mg por día. Una dosis más particularmente preferida para las condiciones deseadas oscila entre 5 y 750 mg por día. Las dosis típicas pueden también oscilar entre 0,01 y 1500, 0,02 y 1000, 0,2 y 500, 0,02 y 200, 0,05 y 100, 0,05 y 50, 0,075 y 50, 0,1 y 50, 0,5 y 50, 1 y 50, 2 y 50, 5 y 50, 10 y 50, 25 y 50, 25 y 75, 25 y 100, 100 y 150, o 150 o más mg/kg/día, como una dosis diaria única o como dosis diarias divididas. En una realización los compuestos se administran en dosis entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5, aproximadamente 5 y aproximadamente 10, aproximadamente 10 y aproximadamente 25 o aproximadamente 25 y aproximadamente 50 mg/kg. Las dosis típicas para aplicación tópica son aquellas que oscilan entre 0,001 y 100% en peso del compuesto activo.

Los compuestos se administran convenientemente en unidades de cualquier forma de dosificación adecuada, entre otros una que contiene entre aproximadamente 7 y 3000 mg, entre aproximadamente 70 y 1400 mg, o entre aproximadamente 25 y 1000 mg de ingrediente activo por forma de dosis unitaria. Por ejemplo, una dosis oral de aproximadamente 50 a 1000 mg es usualmente conveniente, incluida en una o múltiples formas de dosificación de 50, 100, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 o 1000 mg. Pueden ser preferibles dosis inferiores, por ejemplo, de aproximadamente 10-100 o 1-50 mg. También se contemplan dosis de 0,1-50 mg, 0,1-20 mg o 0.1-10 mg. Además, se pueden utilizar dosis inferiores en el caso de administración por una ruta no oral, como por ejemplo, por inyección o inhalación.

El compuesto se administra por un periodo de tiempo suficiente para aliviar los síntomas no deseados y los signos clínicos asociados con la afección que se esté tratando.

El compuesto activo se incluye en el vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable en una cantidad suficiente para administrar a un paciente una cantidad terapéutica de compuesto *in vivo* en ausencia de efectos tóxicos graves. Los vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar en estas composiciones farmacéuticas en general se conocen en la técnica. Incluyen, aunque sin limitarse a ello, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas del suero como albúmina de suero humana, sustancias tampón tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato de potasio, mezclas de glicéridos parciales de ácidos grasos vegetales saturados, agua, disolventes, sales o electrólitos, como sulfato de protamina, hidrógeno fosfato disódico, hidrógeno fosfato potásico, cloruro de sodio, -polioxipropileno, polietilenglicol y grasa de lana. Los vehículos farmacéuticamente aceptados pueden contener mezclas de más de un excipiente en donde los componentes y las relaciones se pueden seleccionar para optimizar las características deseadas de la formulación, incluidas, entre otras, semivida, estabilidad, carga del fármaco, sitio de administración, velocidad de disolución, auto-emulsificación, control de la velocidad de liberación y metabolismo.

Las formulaciones se pueden preparar mediante una diversidad de técnicas conocidas en el campo. Los ejemplos de técnicas de formulación se pueden hallar en las publicaciones de la bibliografía y en textos tales como "Water-insoluble drug formulation", editado por Rong Liu, 2000, Interpharm Press.

Si se administran por vía intravenosa, los vehículos pueden ser disolución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, NJ) o disolución salina tamponada con fosfato (PBS). Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la materia, usando agentes de dispersión o humectantes adecuados y agentes de suspensión. El preparado inyectable estéril también puede ser una disolución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente atóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como disolución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, disolución de Ringer y disolución de cloruro de sodio isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos esterilizados como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite no volátil suave incluidos mono-o di-glicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados de glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, como aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como aceite de oliva o aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas disoluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena larga, como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares comúnmente utilizados en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables, incluidas emulsiones y suspensiones. Otros tensioactivos comúnmente utilizados, como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes activos de superficie o potenciadores de biodisponibilidad comúnmente utilizados en la fabricación de formas de dosificación sólidas, líquidas u otras farmacéuticamente aceptables también se pueden usar para los propósitos de formulación.

La concentración de compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de la absorción, la inactivación y las tasas de excreción del fármaco, además de otros factores conocidos por el experto en la técnica. Se ha de observar que los valores de las dosis también variarán con la gravedad de la afección que se ha de reducir. Se ha de entender también que para cualquier sujeto particular, los esquemas de dosis específicos deberán ajustarse con el transcurso del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosis expuestos en este documento son solamente ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo se puede administrar de una sola vez o se puede dividir en una serie de dosis más pequeñas que se administrarán en intervalos de tiempo variables.

Un modo de administración del compuesto activo para administración sistémica es el oral. Las composiciones orales en general incluirán un diluyente inerte o un vehículo comestible. Pueden estar contenidos en cápsulas de gelatina o comprimirse en comprimidos. Para los fines de administración terapéutica, el compuesto activo puede incorporarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos, pastillas o cápsulas. Los agentes de unión farmacéuticamente compatibles y/o los materiales adyuvantes pueden incluirse como parte de la composición.

Los comprimidos, pastillas y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un saporífero tal como menta, metil salicilato o naranja. .

Cuando la forma de dosis unitaria es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anteriormente mencionado, un vehículo líquido tal como aceite graso. Además, las formas de dosis unitaria pueden contener diversos otros materiales que modifican la forma física de la dosis unitaria, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, laca u otros agentes entéricos.

El compuesto o sus sales se pueden administrar como un componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma de mascar o similar. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y saporíferos.

En una realización preferida, los compuestos activos se preparan con vehículos que protegen el compuesto contra eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de administración microenapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles tales como etilenvinilacetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos de preparación de dichas formulaciones serán obvios para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener de fuentes comerciales de Alza Corporation y Nova Pharmaceuticals, Inc. Las suspensiones liposomales (incluidos liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales a agentes víricos) también se prefieren como vehículos farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, como se describe en la patente de EE. UU. núm. 4.522.811 (que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad). Por ejemplo, las formulaciones de liposomas se pueden preparar disolviendo un lípido(s) adecuado (como esteroil fosfatidil etanolamina, esteroil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidil colina y colesterol) en un disolvente orgánico que luego se evapora, dejando una delgada película de lípido seco en la superficie del recipiente. Se introduce luego una disolución acuosa del compuesto al recipiente. El recipiente después se gira a mano para liberar el material de lípido de los laterales del recipiente y para dispersar agregados de lípido, formando así la suspensión liposomal.

Los vehículos adecuados para aplicación tópica se pueden preparar por técnicas convencionales, como lociones, suspensiones, ungüentos, cremas, geles, tinturas, pulverizaciones, polvos, pastas, parches transdérmicos de liberación lenta, supositorios para aplicación rectal, vaginal, nasal o en la mucosa oral. Además de otros materiales anteriormente mencionados para administración sistémica, se pueden emplear agentes espesantes, emolientes y estabilizantes para preparar composiciones tópicas. Los ejemplos de agentes espesantes incluyen vaselina, cera de abejas, goma xantano o polietileno, humectantes como sorbitol, emolientes como aceite mineral, lanolina y sus derivados, o escualeno.

Tratamiento combinado

El compuesto también se puede mezclar con otros materiales activos que no impiden la acción deseada, o con materiales que complementan la acción deseada. Los compuestos activos se pueden administrar junto con, es decir, en combinación o alternados con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de trastornos mediados por cinasas o HSP90.

Los compuestos se pueden administrar combinados o alternados con fármacos típicamente útiles para el tratamiento o la prevención de asma, como ciertos fármacos antiinflamatorios y broncodilatadores. Los corticosteroides (inhalados y orales), estabilizadores de mastocitos y fármacos modificadores de leucotrienos son típicamente medicamentos antiinflamatorios útiles para personas que sufren de asma. Estos fármacos reducen la inflamación y la producción mucosa en las vías respiratorias. Los broncodilatadores típicamente alivian los síntomas del asma relajando las bandas musculares que ajustan alrededor de las vías respiratorias. Esta acción abre rápidamente las vías respiratorias, permitiendo que ingrese y egrese más aire desde y hacia los pulmones. Los broncodilatadores también ayudan a despejar la mucosidad de los pulmones.

Los compuestos típicamente utilizados incluyen corticosteroides inhalados, que más que aliviar los síntomas, los previenen. Los corticosteroides inhalados incluyen: Advair (un medicamento combinado que incluye un corticosteroide (fluticasona) más un broncodilatador de acción prolongada (en este caso un agonista del receptor β -2 adrenérgico, salmeterol)), aerobid (flunisólido), azmacort (triamcinolona), flovent (fluticasona), metilprednisolona, prednisona, pulmicort o serevent diskus (polvo de salmeterol), teofilina, qvar y xopenex (levalbuterol); los corticosteroides inhalados vienen en tres formas: el inhalador dosificador (MDI), inhalador de polvo seco (DPI) y disoluciones nebulizadoras. Los esteroides sistémicos incluyen: metilprednisolona (Medrol, Methylpred, Solu-Medrol), prednisona (Deltasone) y prednisolona (Prelone, Pediapred, Orapred). Los estabilizadores de mastocitos incluyen Intal y Tilade, que trabajan previniendo la liberación de sustancias irritantes e inflamatorias de los mastocitos. Los modificadores de leucotrienos incluyen accolate y singular y accolate (zafirlukast), singularair (montelukast) y zyflo (zileuton).

Los compuestos se pueden administrar en combinación con antiinflamatorios no esteroideos tales como ibuprofeno, indometacina, fenoprofeno, ácido mefenámico, ácido flufenámico, sulindac. El compuesto puede también administrarse con corticosteroides. Cualquiera de los compuestos anteriormente descritos en la presente invención para terapia combinada o alternada se puede administrar como cualquier profármaco que tras la administración al receptor es capaz de proporcionar directa o indirectamente, el compuesto principal. Los ejemplos no limitativos son las sales farmacéuticamente aceptables (alternativamente denominadas "sales fisiológicamente aceptables"), y un compuesto que ha sido alquilado o acilado en una posición apropiada. Las modificaciones pueden afectar la actividad biológica del compuesto, en algunos casos aumentando la actividad frente al compuesto principal.

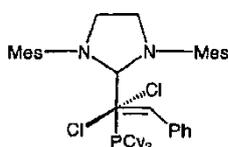
Procedimientos para preparar los compuestos

Se adaptaron procedimientos sintéticos modulares dirigidos a la síntesis de pochonin D y pochonin A, a la síntesis de una biblioteca de lactonas de ácido resorcíclico que se extienden más allá de los resorcíclidos naturales. Las síntesis desarrolladas utilizan síntesis asistida por renina o de fase sólida para minimizar y facilitar el aislamiento de productos intermedios y finales. Primero, se presenta una descripción de los protocolos sintéticos dirigidos a las lactonas de ácido resorcíclico naturales seguida de la síntesis de la biblioteca de compuestos.

En este documento, se utilizan las siguientes abreviaturas.

Ac	Acetilo (CH ₃ C=O)
ADP	Adenosina difosfato
AIBN	Azobis(isobutironitrilo)
50 All	Alilo
ATP	Adenosina trifosfato
BER	Resina de intercambio de borohidruro
BBN	Borabiclononano

	Bn	Bencilo
	Bz	Benzoílo
	CAN	Nitrato de amonio cérico
	CSA	Ácido alcanforsulfónico
5	δ	Desplazamiento químico (RMN)
	dba	Dibencilidenoacetona
	DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DDQ	2,3-Dicloro -5,6-diciano-1,4-benzoquinona
	DEAD	Dietil azodicarboxilato
10	DIAD	Diisopropil azodicarboxilato
	d.e.	Exceso diastereoisomérico
	DET	Dietil tartrato
	DHP	Dihidropiran
	DIBAL o Dibal-H	Hidruro de diisobutilaluminio
15	DIC	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
	DMAP	4-Dimetilaminopiridina
	DMDO	Dimetildioxirano
	DMF	Dimetilformamida
	DMPI	Peryodinano Dess-Martin
20	DMSO	Dimetilsulfóxido
	DNA	Ácido desoxirribonucleico
	dppe	1,2-Bis(difenilfosfino)etano
	EC ₅₀	Concentración en plasma requerida para obtener 50% de efecto máximo <i>in vivo</i>
	EDC	Hidrocloruro de 1-etil-3-[3-dimetilaminopropil]carbodiimida
25	EDTA	Ácido etilendiaminatetracético
	e.e.	Exceso enantiomérico
	EOM	Etoximetilo (CH ₃ CH ₂ OCH ₂ -)
	FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
	Fmoc	9-Fluorenilmetoxicarbonilo
30	GI ₅₀	Concentración requerida para 50% de inhibición del crecimiento celular
	Grubbs' II	Catalizador de segunda generación de Grubbs: (rutenio[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolinilideno]dicloro (fenilmetileno) (triciclohexilfosfano)



HFTP Hexafluoroisopropanol

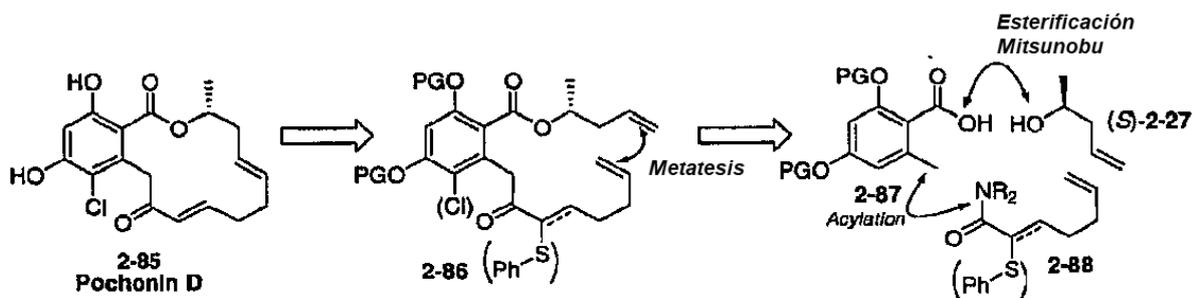
	HMDS	Hexametildisilazida
	HMPA	Hexametilfosforictriamida
	HOBT	<i>N</i> -Hidroxibenzotriazol
	HPLC	Cromatografía de alto rendimiento
5	HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
	HSP90	Proteína de choque térmico 90
	Base de Hunig	Diisopropiletilamina
	IC ₅₀	Concentración de un fármaco requerida para 50% inhibición <i>in vitro</i>
	imid.	Imidazol
10	Ipc ₂ BH	Bis-isopinoalcanforilborano
	<i>J</i>	Constante de acoplamiento
	KHMDS	Hexametildisililamida de potasio
	L.C.	Cromatografía de líquidos
	LDA	Diisopropilamida de litio
15	LiHMDS	Hexametildisilazida de litio (LiN(SiMe ₃) ₂)
	μM	Concentración micromolar (μmol.l ⁻¹)
	MAP	Proteína activada por mitógenos
	<i>m</i> CPBA	Ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	MOM	Metoximetilo (CH ₃ OCH ₂ -)
20	mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
	M.S.	Espectro de masas
	NaHMDS	Hexametildisilazida de sodio
	NMR	Resonancia magnética nuclear
	NMM	<i>N</i> -Metilmorfolina
25	NMO	<i>N</i> -Metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
	NOE(SY)	Efecto overhauser nuclear
	PCC	Piridinio clorocromato
	PDC	Piridinio dicromato
	PG	Grupo protector
30	PMB	<i>para</i> -Metoxibencilo
	PNA	Ácido nucleico peptídico
	Piv	Pivaloilo
	PS-	Polímero soportado
	PS-TBD	(1,5,7)-Triaza-biciclo[4.4.0]dodeca-5-eno-7-metil poliestireno
35	Pyr o Py	Piridina
	<i>rac</i>	Racémico
	RAL	Lactona de ácido resorcíclico

	RCM	Metatesis de cierre de anillo
	RedAl	Hidruro de aluminio y bis(metoxietoxi) sodio
	R _f	Factor de retención
	RNA	Ácido ribonucleico
5	RT	Temperatura ambiente
	SAE	Epoxidación asimétrica Sharpless
	SAR	Relación estructura-actividad
	SEM	2-Trimetilsililetoximetoxi
	TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
10	TBAI	Yoduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
	TBDPS	<i>t</i> -Butildifenilsililo
	TBHP	<i>t</i> -Butilhidroperóxido
	TBS	<i>t</i> -Butildimetilsililo
	Teoc	2-(Trimetilsilil)etoxicarbonilo
15	Tf	Triflato (CF ₃ SO ₃)
	TFA	Ácido trifluoroacético
	TFAA	Anhídrido de ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	THP	Tetrahidropirano
20	TLC	Cromatografía en capa fina
	TMS	Trimetilsililo
	Ts	Tosilo (p-CH ₃ C ₆ H ₄ SO ₂)
	<i>p</i> -TSOH	Ácido <i>para</i> -toluenosulfónico

I. Síntesis de pochonin D

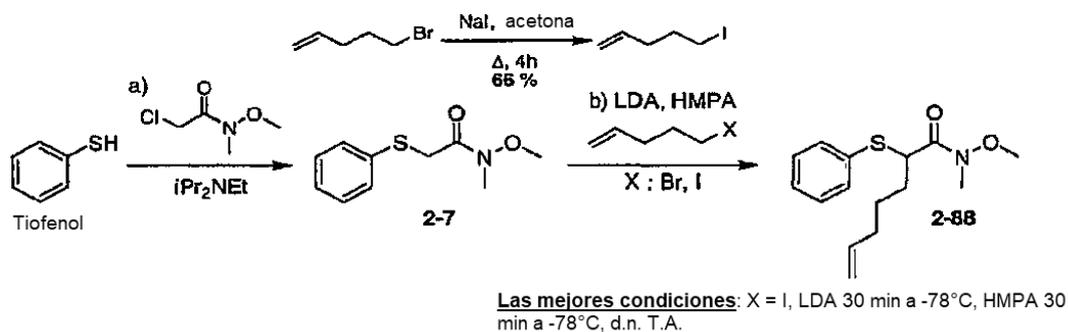
25 Estudios preliminares

A continuación se muestran desconexiones retrosintéticas para pochonin D (2-85) que representan la estrategia sintética. Se muestran una esterificación Mitsunobu, una acilación y una metatesis de cierre de anillo como las desconexiones principales usando tres bloques de construcción: ácido 2-87, alcohol (*S*)-2-27 y amida de Weinreb 2-88.



Análisis retrosintético para síntesis de pochonin D en base a radicol y pochonin C

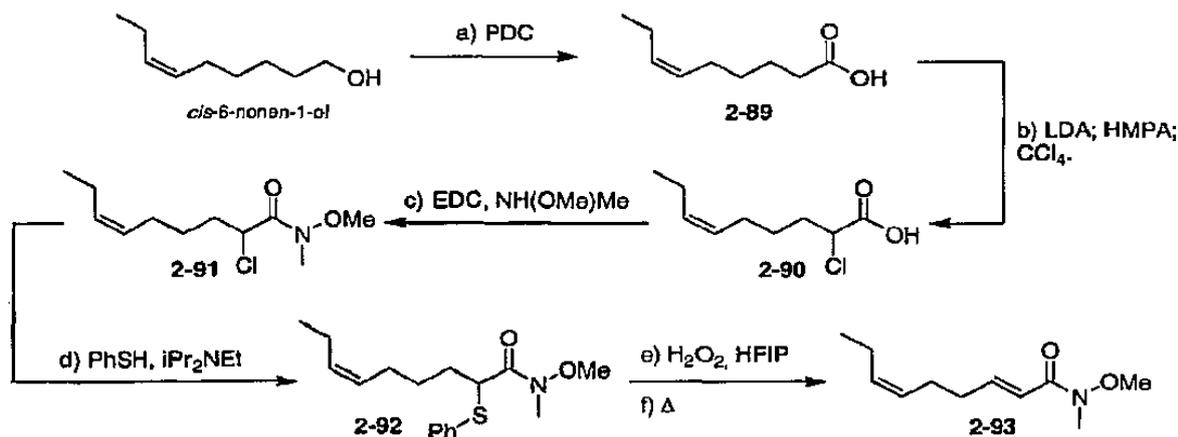
El resto amida de Weinreb 2-88 se sintetizó como se muestra en el Esquema 1. Por lo tanto, la alquilación del intermedio 2-7 con 5-yodo-1-penteno proporcionó la amida de Weinreb 2-88 en dos etapas a partir de tiofenol.



Esquema 1: Primera generación de síntesis de amida Weinreb

- 5 a) tiofenol (1,0 equiv.), K_2CO_3 (1,0 equiv.), DMF, 23°C; 2-cloro-N-metoxi-N-metilacetamida (1,0 equiv.), 23°C, 4 h, 95%; b) LDA (2,0 equiv.), HMPA (2,0 equiv.), 5-yodo-1-penteno (2,0 equiv.), -78 → 23°C, 13 h, 30%.

En paralelo, se desarrolló una ruta sintética alternativa, comenzando con *cis*-6-nonen-1-ol comercialmente disponible (Esquema 2).



Esquema 2: Segunda generación de síntesis de amida Weinreb

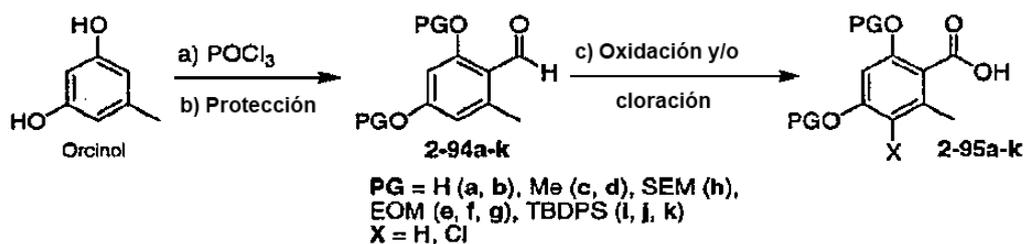
- 10 a) PDC (2,0 equiv.), DMF, 23°C, 12 h, cuant.; b) iPr_2NH (2,6 equiv.), $nBuLi$ (2,2 equiv.), HMPA, CCl_4 (5,0 equiv.), THF, -78 → 0°C, 3 h, c) hidrocloreto de *N,O*-dimetilhidroxilamina (2,0 equiv.), DMAP (cat.), EDC (2,0 equiv.), CH_2Cl_2 , 23°C, 4 h, 88% (2 etapas); d) iPr_2NEt (0,9 equiv.), tiofenol (0,9 equiv.), DMF, 80°C, 12 h, 84%; e) H_2O_2 (2,0 equiv.), HFIP, 23°C, 3 h; f) tolueno, 80°C, 8 h, 75% en 2 etapas.

15 Siguiendo un procedimiento de oxidación clásico (PDC en DMF), el ácido 2-89 se α-cloró luego por formación del enolato usando LDA y adición de cloro subsiguiente usando tetracloruro de carbono (Snider, B. B. & Kulkarni, Y. S., J Org Chem 1987, 52, 307-310). Después del tratamiento, se obtuvo el compuesto 2-90 como un aceite negro aunque como un compuesto puro por 1H RMN. Los intentos de purificar este ácido no fueron exitosos y se usó directamente en la etapa siguiente. La posterior formación de amida usando *N,O*-dimetilhidroxilamina y EDC, y desplazamiento del átomo de cloro con tiofenol proporcionaron el compuesto 2-92 con 74% de rendimiento total a partir de *cis*-6-nonen-1-ol. Mediante la reacción de oxidación/eliminación, la amida de tioéter Weinreb 2-92 podría convertirse a su derivado estrechamente relacionado 2-93.

20

Debido al alto coste del ácido 2,4-dihidroxi-6-metilbenzoico comercialmente disponible, se creó un protocolo que permite la síntesis de 2,4-dihidroxi-6-metilbenzaldehído que puede además derivatizarse en el correspondiente ácido usando diversos grupos protectores (Esquema 3). Comenzando por orcinol y siguiendo un procedimiento Vilsmeier-Haack, se obtuvo el aldehído 2-94a con 45% de rendimiento (72% en base a S.M. recuperado). Como se describe en la sección experimental, este aldehído precipita a pH = 7 y se recupera con buena pureza (> 95% según lo juzgado por 1H RMN).

25



Esquema 3: Síntesis de ácido resorcíclico a partir de orcinol

a) POCl_3 (4,0 equiv.), DMF, $0 \rightarrow 23 \rightarrow 80^\circ\text{C}$, 3 h, 45%; b) Procedimiento general: PGCl , $i\text{Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 , 23°C , 1 h, véanse las secciones experimentales para cada PG ; c) Véase la siguiente tabla.

5 El compuesto 2-94a se protegió luego con diferentes grupos para generar los aldehídos 2-94c-k que posteriormente se oxidaron para proporcionar los correspondientes ácidos 2-95a-k con buenos rendimientos (Esquema 3, Tabla 2). Con condiciones de oxidación variables, fue posible clorar el anillo en la secuencia de un solo recipiente (oxidación/cloración) en la posición requerida para la síntesis de pochonin D.

Tabla 2: Condiciones de oxidación para proveer diversos ácidos resorcíclicos protegidos

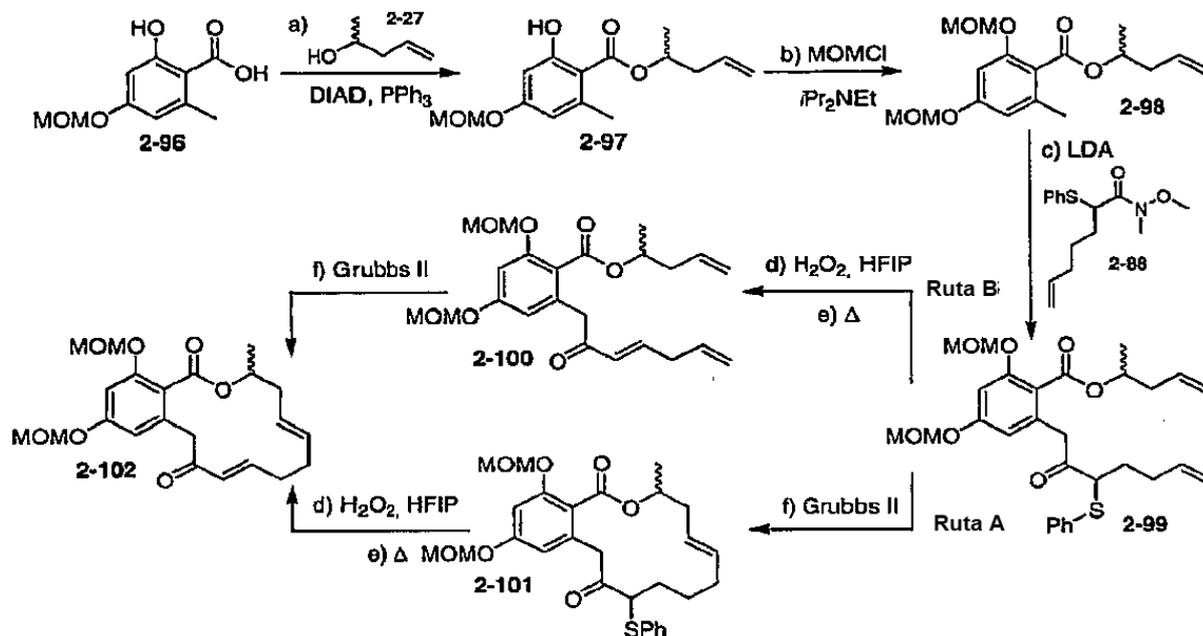
2-95	PG ₁	PG ₂	X	Ácido	NaClO_2	Sistema disolvente ^a	Tiempo ^b	Rendimiento [%]
a	h	h	h	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	A	1 h	86
b	h	h	Cl	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ c	2,0 equiv.	B	12 h	90
c	Me	Me	h	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	A	1 h	82
d	Me	Me	Cl	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	B	12 h	89
e	EOM	EOM	h	NaH_2PO_4	5,0 equiv.	C	12 h	68
f	EOM	EOM	Cl	NaH_2PO_4	5,0 equiv.	B	12 h	89
g ^d	EOM	h	h	NaH_2PO_4	5,0 equiv.	C	12 h	87
h	SEM	h	Cl	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	B	12 h	70
i	TBDPS	h	Cl	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	B	30 min	93
j	TBDPS	TBDPS	h	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	A	30 min	92
k	TBDPS	TBDPS	Cl	$\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$	3,25 equiv.	B	30 min	95

^a A: $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}/\text{DMSO}$ (20:10:1) o B: $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ (2:1) o C: DMSO, ^b Cuando se operó por más de 1 h, la reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente, ^c En este caso, se usaron solamente 2 equiv. de ácido para evitar el exceso de cloración, ^d Este compuesto se asignó previamente como el compuesto 2-66.

10 Dependiendo del grupo protector, se usaron dos tampones ácidos diferentes ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ o NaH_2PO_4) y varios sistemas disolventes (Tabla 2). Para evitar la reacción de cloración, un pequeño porcentaje de DMSO como una mezcla en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ junto con ácido sulfámico ((a) Lindgren, B. O. & Nilsson, Acta Chem. Scand. 27, 888-890 (1973), (b) Colombo, L et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 136-140 (1980)). demostró ser esencial y muy eficaz para inactivar HOCl (anotaciones a, c, j), (Dalcanale, E. & Montanari, F. Selective oxidation of aldehydes to carboxylic acids with sodium chlorite-hydrogen peroxide. J Org Chem 51, 567-569 (1986)). La secuencia de oxidación/cloración en un solo recipiente se realizó en ausencia de DMSO y requirió más tiempo para completarse

15

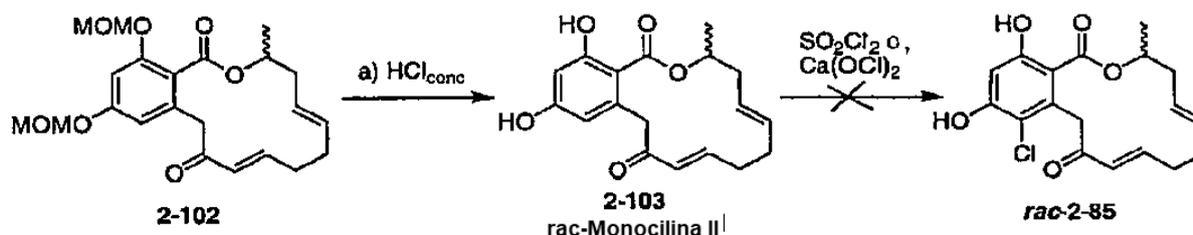
(anotaciones b, d, f, h). Debido a la acidez de los grupos protectores EOM, se usó NaH_2PO_4 en lugar de ácido sulfámico y la oxidación se llevó a cabo en DMSO puro. El compuesto bis-prottegido se desprotegíó selectivamente para proporcionar el análogo clorado del compuesto 2,95 g con 77% de rendimiento en dos etapas (*vide infra*). En la primera secuencia utilizada para la síntesis de esta pochonin, se usó el ácido mono-MOM protegido 2-96. La esterificación de Mitsunobu bajo condiciones estándar (DIAD, PPh_3) entre este ácido 2-96 y el alcohol racémico 2-27 proporcionó el éster deseado 2-97 que se convirtió posteriormente al éster bis-prottegido 2-98 (Esquema 4).



Esquema 4: Síntesis de monocilina II protegida con MOM (2-102)

a) 2-27 (1,0 equiv.), $\text{P}(\text{mClPh})_3$ (2,0 equiv.), DIAD (2,0 equiv.), tolueno, 23°C , 3 h, 59%; b) MOMCl (4,0 equiv.), EtPr_2N (4,0 equiv.), TBAI (cat.), DMF, 80°C , 3 h, 78%; c) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C ; 2-88 (1,0 equiv.), 10 min, 50%; d) H_2O_2 (2,0 equiv.), HFIP, 23°C , 3 h; e) tolueno, 80°C , 4 h, 68% en dos etapas (Ruta A), 48% en dos etapas (Ruta B); f) Grubbs II (5% mol), tolueno (2 mM), reflujo, 15 min, 63% (ruta A, *trans/cis* 4:1), cuant. (ruta B, *trans/cis* 7:1).

La acilación usando las condiciones previamente optimizadas (2 equiv. de LDA a -78°C) permitió la formación del precursor acíclico 2-99 junto con algún material de partida sin reaccionar. Se contemplaron dos secuencias diferentes (oxidación/eliminación seguidas de metatesis de cierre de anillo (ruta A) o *viceversa* (ruta B)) para producir el compuesto 2-102. Ambas rutas demostraron ser similares (mismo rendimiento total) aunque con una mayor selectividad en la reacción de metatesis cuando se siguió la ruta B (relación *cis/trans* 7:1 frente a 4:1 para la ruta A). Con el compuesto 2-102, se planificó la desprotección MOM y cloración del anillo aromático para la formación de pochonin D (2-85, Esquema 5).

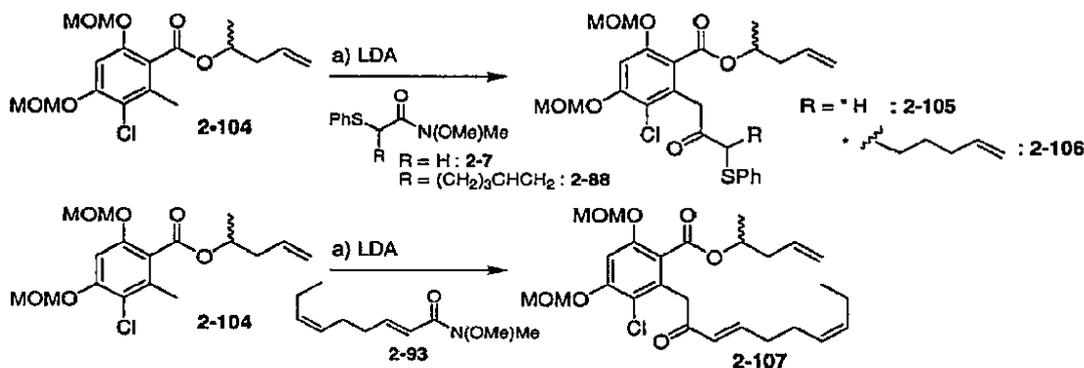


Esquema 5: Síntesis de monocilina II racémica (2-103)

a) HCl_{conc} (2,5% en dioxano), $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 1 h, 79%; b) SO_2Cl_2 , Et_2O o CH_2Cl_2 , 0°C , o $\text{Ca}(\text{OCl})_2$, Acetona, $\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$, 0°C .

La desprotección de los grupos MOM siguiendo un procedimiento conocido permitió fácilmente la generación de monocilina racémica II (2-103) por la cloración para formar pochonin D demostró ser problemática.

- 5 Como alternativa, comenzando con el análogo clorado del ácido 2-96 y siguiendo la secuencia de dos etapas creada para monocilina II protegida con MOM (Esquema 4), se obtuvo el compuesto 2-104 en buenas cantidades (Esquema 6). Si bien la reacción de acilación usando la amida Weinreb 2-7 condujo al aislamiento del compuesto 2-103 con 37% de rendimiento, no se observó ninguna reacción cuando se usó la amida de Weinreb 2-88. Como alternativa, se usó directamente el análogo α,β -conjugado 2-93.



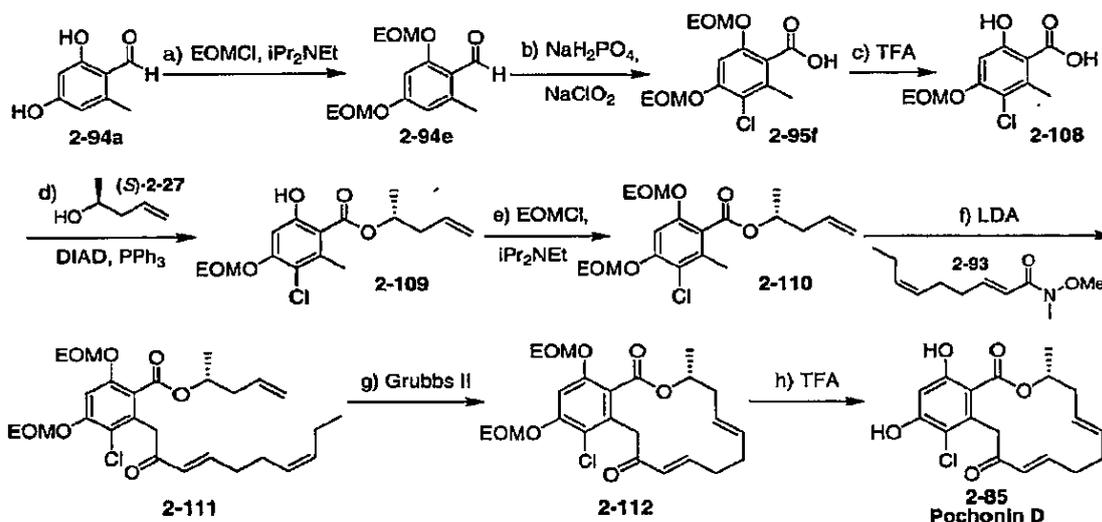
Esquema 6: Ensayos de acilación con diversas amidas Weinreb

a) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C ; 2-7 o 2-88 o 2-93 (1,0 equiv.), 10 min, 37% (2-105), 40% (2-107).

- 10 De hecho, la reacción de acilación entre el anión toluico del éster 2-104 y la amida de Weinreb 2-93 condujo al aislamiento del compuesto acíclico 2-107 con 40% de rendimiento junto con algo de material de partida sin reaccionar. La posibilidad de lograr la reacción de acilación en el éster toluico clorado abrió la posibilidad de completar la síntesis de pochonin D.

Síntesis total de pochonin D

- 15 Se escogieron grupos protectores de EOM para protección fenólica. Usando la química anteriormente descrita para sintetizar ácidos toluicos, se sintetizó el ácido clorado con mono-EOM 2-108 en tres etapas a partir de orcinol formilado 2-94a (Esquema 7). La desprotección selectiva del *orto*-fenol se logró usando una concentración específica de TFA en una mezcla de THF/MeOH (THF/TFA/MeOH 7:1.5:1 (vol.)) sin ninguna bis-desprotección. La posterior esterificación de Mitsunobu usando el protocolo estándar (DIAD, PPh_3 , tolueno) y re-protección del *orto*-fenol permitió la formación del compuesto 2-110 con 51% de rendimiento a partir del ácido 2-108.
- 20

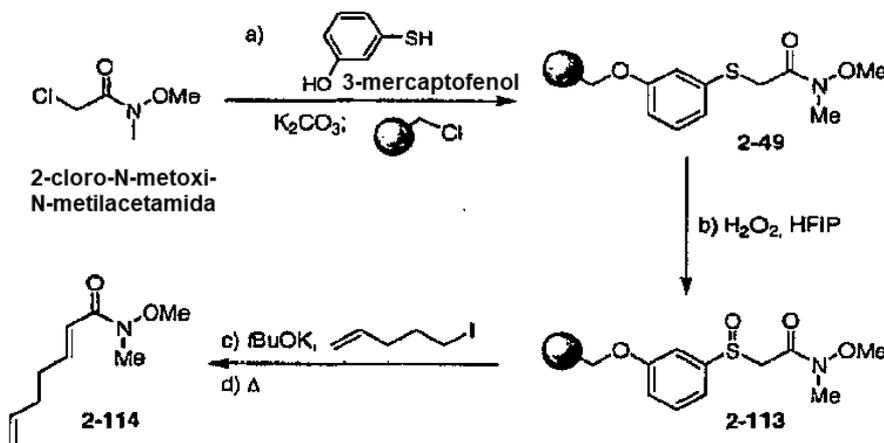


Esquema 7: Primera síntesis total de pochonin D

a) EOMCl (4,0 equiv.), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (4,0 equiv.), CH_2Cl_2 , 23°C , 1 h, 81%; b) NaH_2PO_4 (5,0 equiv.), NaClO_2 (5,0 equiv.), $\text{H}_2\text{O}/\text{THF}$ 2:1, $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 12 h, 89%; c) $\text{THF}/\text{TFA}/\text{MeOH}$ 7:1.5:1, 23°C , 45 min, 80 %; d) (S)-2-27 (1,0 equiv.), PPh_3 (2,0 equiv.), DIAD (2,0 equiv.), tolueno, 23°C , 3 h, 72%; e) EOMCl (2,0 equiv.), EtPr_2N (2,0 equiv.), TBAI (cat.), DMF, 80°C , 3 h, 70%; f) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C ; 2-93 (1,0 equiv.), 10 min, 52%; g) Grubbs' II (10% mol), tolueno (2 mM), 80°C , 12 h, 94%; h) TFA (20%), CH_2Cl_2 , 23°C , 2 h, 72%.

La desprotonación del éster toluico 2-110 seguida de adición de la amida de Weinreb 2-93 proporcionó el precursor de metatesis deseado 2-111 con 52% de rendimiento junto con algo de material de partida sin reacción. El tratamiento del trieno 2-111 con el catalizador de segunda generación de Grubbs ((a) Chatterjee, A. K., Morgan, J. P., Scholl, M. & Grubbs, R. H., *J Am Chem Soc* 122, 3783-3784 (2000), (b) Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W. & Grubbs, R. H.; *Org Lett* 1, 953-956 (1999)). a 120°C durante 15 min proporcionó el producto de ciclización deseado 2-112 con un excelente rendimiento, aunque como una mezcla inseparable de las olefinas *cis/trans* 1:4. La reacción de metatesis bajo control termodinámico a 80°C durante la noche (Lee, C. W. & Grubbs, R. H. Stereoselectivity of Macrocyclic Ring-Closing Olefin Metathesis. *Org Lett* 2, 2145-2147 (2000)) desplazó el equilibrio al intermedio *trans* 2-112 con > 95% de selectividad (según lo juzgado por ^1H RMN) y 94% de rendimiento. Se ha de observar que esta reacción podría realizarse en una concentración milimolar sin ninguna cantidad detectable de dimerización u oligomerización. Cabe destacar que no se observó el macrociclo del anillo de 10 miembros. Además, la desprotección de EOM usando TFA en diclorometano permitió la primera síntesis total de pochonin D que se encontró que tenía un espectro de RMN idéntico al producto natural.

Para el propósito de síntesis orientada a la diversidad y ya que la presencia de un enlace tioéster no fue posible teniendo el átomo de cloro en el anillo aromático, se creó una síntesis concisa de pochonin D con reactivos soportados por polímeros ((a) Ley, S. V. & Baxendale, I. R., *Nat Rev Drug Discov* 1, 573-86 (2002), (b) Ley, S. V. et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 23, 3815-4195 (2000)). Se contempló la reacción de Mitsunobu usando directamente ácido 2,4-dihidroxi-6-metilbenzoico, conduciendo a una ruta incluso más concisa hacia pochonin D. Dado que (S)-4-penten-2-ol ((S)-2-27) se comercializa, se emprendieron mejoras a la secuencia conduciendo a la amida de Weinreb alifática 2-93. Se creó un protocolo usando un soporte sólido para minimizar la necesidad de purificación de intermedios y el producto final. 2-Cloro -N-metoxi-N-metilacetamida comercialmente disponible (Esquema 8) se S-alquiló selectivamente con 3-mercaptofenol usando un equivalente de base, y luego se cargó a una resina Merrifield en la misma reacción por adición sucesiva de un segundo equivalente de K_2CO_3 , la resina y elevando la temperatura hasta 50°C .



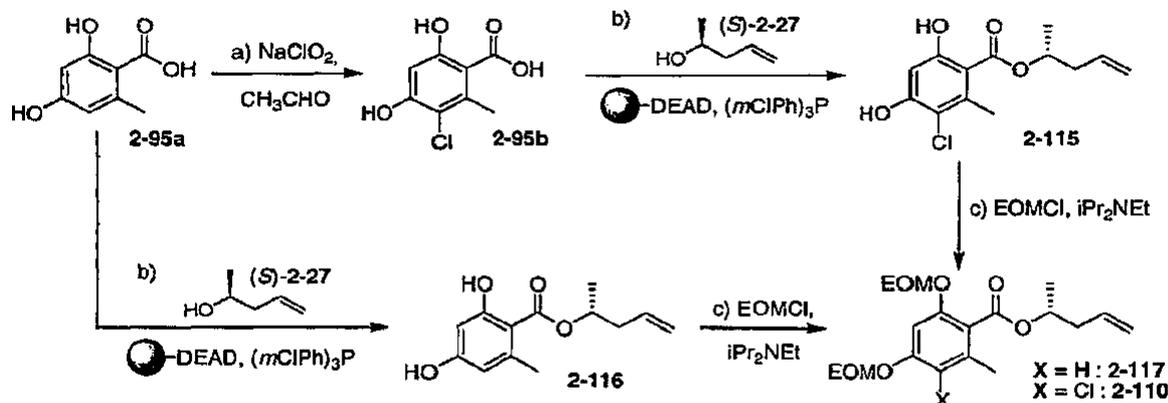
Esquema 8: Síntesis de fase sólida de la amida de Weinreb 2-114

a) 3-mercaptofenol (1,0 equiv.), K_2CO_3 (1,0 equiv.), DMF, 23°C ; después de 8 horas, K_2CO_3 (1,7 equiv.), resina Merrifield, TBAI (cat.), 12 h, 50°C , 98%; b) H_2O_2 (2,0 equiv.), HFDP/ CH_2Cl_2 1:1, 12 h; c) $t\text{BuOK}$ (1,0 equiv.), 5-yodo-1-penteno (1,0 equiv.), DMSO, 23°C , 3 h; d) tolueno, 80°C , 8 h, 77%.

Este método proporcionó la amida de Weinreb unida al polímero 2-49 en una etapa. La oxidación del tioéster 2-49 al correspondiente sulfóxido 2-113 se llevó a cabo usando el procedimiento anteriormente mencionado que implica H_2O_2 en FEFW/ CH_2Cl_2 (Ravikumar, K. S., Begue, J.-P. & Bonnet-Delpon, D. A selective conversion of sulfide to sulfoxide in hexafluoro-2-propanol. *Tetrahedron Letters* 39, 3141-3144 (1998)). Se halló que este procedimiento de oxidación era práctico y confiable sin oxidación excesiva a la sulfona y fácil reciclaje del disolvente fluorado, ya que la reacción se llevó a cabo en fase sólida. El amidosulfóxido 99 se desprotonó luego con $t\text{BuOK}$, y el enolato resultante se inactivó con 5-yodo-1-penteno. El uso de DMSO evitó la eliminación de sulfóxido, y la reacción se pudo calentar hasta 60°C . La resuspensión de la resina en tolueno y el calentamiento hasta 80°C liberó, después de la eliminación, el fragmento deseado 2-114 con 77% de rendimiento y 95% de pureza (juzgados por ^1H RMN). Se halló

que esta metodología sobre soporte sólido era muy práctica en términos de rendimiento y pureza del bloque de construcción 2-114 ya que no se necesitó cromatografía en columna.

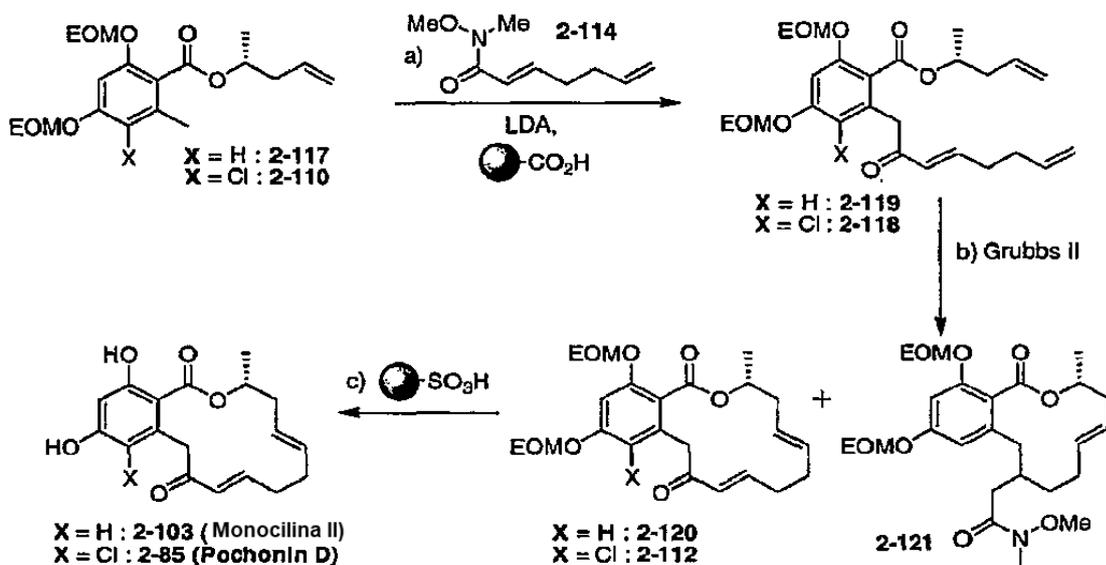
En base a la química desarrollada en disolución (Esquema 7), una esterificación Mitsunobu selectiva de ácido 2,4-dihidroxi-6-metilbenzoico (2-95a) con (S)-4-penten-2-ol ((S)-2-27) usando DEAD unido a polímero proporcionó 2-116 (Esquema 9). Se descubrió que el uso de (mCIPh)₃P era esencial para suprimir cualquier formación de éter competente con el *para*-fenol. La protección de ambos fenoles con grupos EOM proporcionó el éster no clorado 2-117, que se pudo usar en la alquilación subsiguiente sin purificación adicional.



Esquema 9: Síntesis de intermedios 2-110 y 2-117 usando reactivos unidos a polímero

a) NaClO₂ (5,0 equiv.), NH₂SO₃H (5,0 equiv.), CH₃CHO (1,0 equiv.), THF/H₂O 5:1, 0°C, 0,5 h, 92%; b) PS-DEAD (2,5 equiv., 1,3 mmol.g⁻¹), (S)-4-penten-2-ol (1,0 equiv.), P(mCIPh)₃ (2,0 equiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 0,5 h, 68% para 2-117 y 65% para 2-110; c) iPr₂EtN (4,0 equiv.), EOMCl (4,0 equiv.), TBAI (cat.), DMF, 80°C, 5 h, 95%.

Se introdujo el cloro antes de la esterificación usando HClO generado in situ por la oxidación de acetaldehído con NaClO₂/ácido sulfámico. Se obtuvo el ácido 2-95b de su compuesto principal no clorado 2-95a con 92% de rendimiento sin ver ninguna cloración excesiva. La esterificación de este producto bajo las mismas condiciones que 2-95a proporcionó el compuesto 2-115. La bis-protección adicional con grupos EOM llevó al éster 2-110 que se pudo usar también en las reacciones subsiguientes sin ninguna purificación. La desprotección de los ésteres toluicos 2-110 y 2-117 seguida de adición de la amida de Weinreb 2-114 proporcionó los precursores de metatesis deseados 2-118 y 2-119 que pudieron usarse directamente en la etapa siguiente (Esquema 10). Cuando la reacción de acilación se realizó en el éster no clorado 2-117, se obtuvo 20% del producto proveniente de una adición 1,4-conjugada en la amida de Weinreb.



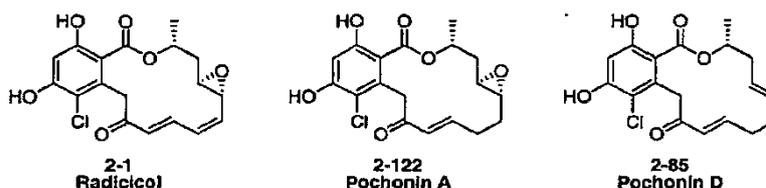
Esquema 10: Síntesis de pochonin D (2-85) y monocilina II (2-103) usando reactivos soportados

a) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C; 2-114 (1,0 equiv.), 10 min, Amberlite IRC-50 (20,0 eq, 10,0 mmol.g⁻¹); b) Grubbs' II (10% mol), tolueno (2 mM), 80°C, 12 h, 40% para 2-120 y 44% para 2-112 después de dos etapas; c) PS-TsOH (10 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), MeOH, 40°C, 4 h, 90% para 2-85 y 92% para 2-103.

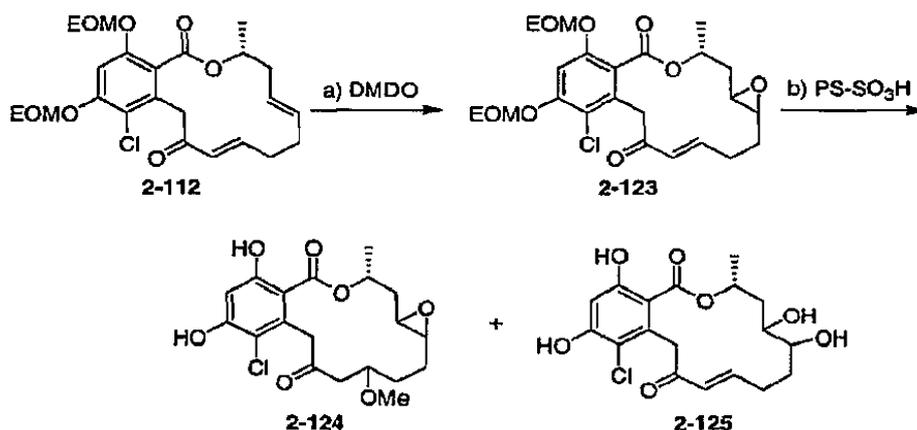
El tratamiento de los trienos brutos 2-118 y 2-119 con el catalizador de segunda generación de Grubbs bajo control termodinámico a 80°C durante la noche condujo exclusivamente (más de 95% de selectividad) a los macrociclos *trans* 2-112 y 2-120. Una filtración simple a través de una ruta de sílice se usó luego para eliminar todo el catalizador y sus productos secundarios, proporcionando el compuesto 2-112 con 44% de rendimiento en dos etapas. Si bien la reacción de metatesis que se llevó a cabo en el trieno purificado 2-118 fue prácticamente cuantitativa, se descubrió que era más práctico llevar a cabo toda la secuencia sintética del compuesto 2-95a sin ninguna purificación, proporcionando así pochonin D protegido 2-112 con 25% de rendimiento en cinco etapas. La purificación con cromatografía en columna aisló 2-120 del macrociclo de 12 miembros 2-121. La eliminación de los grupos EOM de ambos macrociclos 2-112 y 2-120 usando la resina de ácido sulfónico en MeOH permitió la síntesis de pochonin D (2-85) y monocilina II (2-103) con 90% y 92% de rendimiento, respectivamente. Como se muestra para la reacción de acilación, la presencia o ausencia del átomo de cloro en el anillo aromático parece influenciar la reactividad de la olefina conjugada. De hecho, la desprotección del compuesto 2-120 con HCl (2,5% en dioxano) condujo a la adición conjugada del ion de cloro, mientras que el compuesto 2-112 pudo desprotegerse con HCl para obtener pochonin D (2-85). Esta síntesis usando reactivos soportados por polímero permitió lograr pochonin D y monocilina II en seis (23% de rendimiento) y cinco (24% de rendimiento) etapas respectivamente. Comenzando por bloques de construcción comercialmente disponibles, solamente una purificación cromatográfica del compuesto final se requiere para toda la ruta sintética, y esta metodología pudo usarse para la síntesis de las bibliotecas. La evaluación de afinidad de HSP90 en un ensayo competitivo con geldanamicina reveló que pochonin D es un buen ligando para HSP90 con un CI₅₀ de 80 nM en comparación con 20 nM para radicol (*vide infra*).

II Síntesis de pochonin A

Teniendo acceso a pochonin D (2-85), se preparó luego pochonin A (2-122) no solamente para confirmar su estructura sino también para comparar su actividad biológica con pochonin D y radicol.



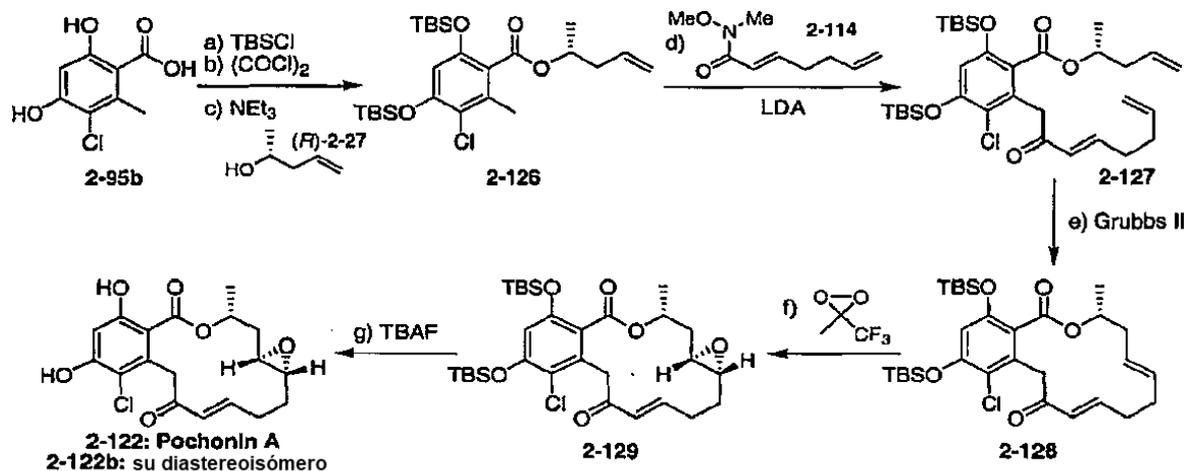
La epoxidación de pochonin D usando DMDO permitió la formación de pochonin A como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros que podría separarse por cromatografía en columna. Una ruta alternativa se ilustra en el Esquema 11. La epoxidación de este pochonin D protegido con bis-EOM D (2-112) también proporcionó el epóxido como una mezcla de diastereómeros.



Esquema 11: Conversión directa de bis-EOM pochonin D (2-112)

a) DMDO (1,0 equiv.), CH₃CN, 0°C → 23°C, 1,5 h, 79%; b) PS-TsOH (10,0 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), MeOH, 40°C, 1 h.

Se investigó la adecuación de grupos protectores basados en sililo para acceder a este tipo de moléculas. Por consiguiente, la persililación del ácido benzoico 81b (Esquema 12), seguida de conversión "libre de ácido" del silil éster al correspondiente cloruro de acilo proporcionó el intermedio clave 112 tras la esterificación con alcohol (*R*)-27 (Wisner, A. & Grudzinskas, C. V., J Org Chem 43, 3972-3974 (1978)).



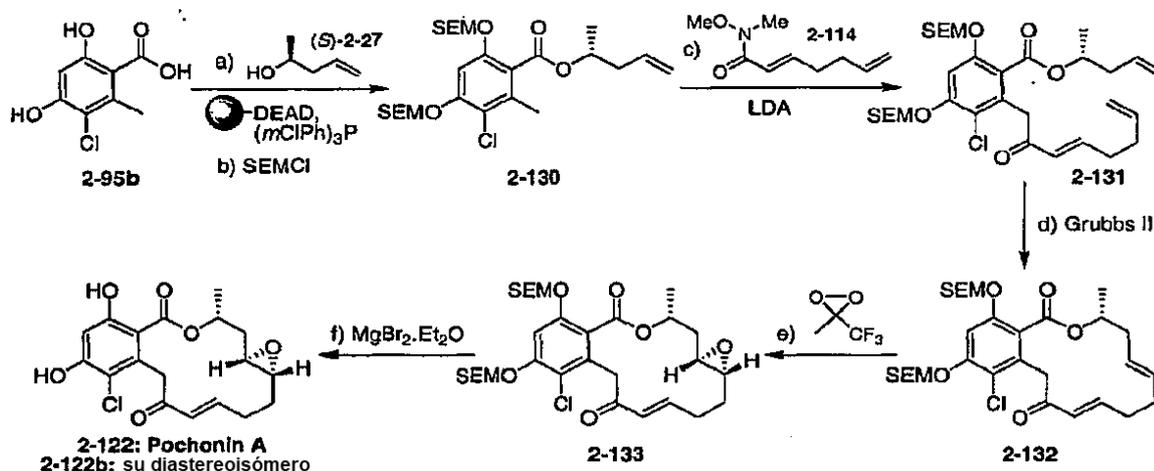
Esquema 12: Síntesis de pochonin A usando grupos protectores de TBS.

5

a) $i\text{Pr}_2\text{EtN}$ (6,0 equiv.), TBSCl (3,0 equiv.), CH_2Cl_2 , 23°C , 3 h; b) Cloruro de oxalilo (1,0 equiv.), DMF (cat.), CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 1 h; c) Et_3N (2,26 equiv.), *R*-(-)-penten-2-ol (3,0 equiv.), DMAP, $0 \rightarrow 23^\circ\text{C}$, 12 h, 29% en 3 etapas; d) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C , amida de Weinreb 100 (1,0 equiv.), 10 min, 35%; e) Grubbs II (10% mol), tolueno (2 mM), 80°C , 12 h, 79%; f) CF_3COCH_3 , NaHCO_3 (7,0 equiv.), Oxona (4,7 equiv.), Na_2EDTA ($4 \times 10^{-4}\text{M}$), CH_3CN /Dimetoximetano, 0°C , 2 h, 83%; g) TBAF (2,2 equiv.), THF, 23°C , 20 min, 80%, 3:1 mezcla de diastereoisómeros.

La desprotonación del éster toluico 2-126 seguida de reacción con amida de Weinreb 2-114 proporcionó el precursor de metatesis 2-127. La metatesis de cierre de anillo que usa un catalizador de segunda generación Grubbs bajo las condiciones termodinámicas anteriormente mencionadas (80°C , durante la noche) proporcionó el macrociclo 2-128 con buen rendimiento y excelente relación *cis/trans* ($< 5\%$ *cis*). La epoxidación de la olefina no conjugada fue óptima cuando se llevó a cabo a 0°C con metil(trifluorometil)-dioxirano generado in situ (Yang, D., et al., J. Org. Chem., 60, 3887-3889 (1995) proporcionando pochonin A protegido con TBS (2-129) con un excelente rendimiento como una mezcla diastereomérica 3:1 inseparable. La desprotección del compuesto 2-129 usando condiciones de desprotección de sililo clásicas (TBAF en THF) proporcionó una mezcla diastereomérica separable y confirmó que el producto principal era en realidad el pochonin A deseado (2-122).

Se evaluaron grupos protectores alternativos para mejorar el rendimiento de las reacciones de esterificación y acilación. En base a su estabilidad hacia condiciones básicas pero también a su labilidad hacia TBAF, se consideraron los grupos protectores SEM. Siguiendo el procedimiento descrito para la síntesis asistida por polímero de pochonin D, la reacción de Mitsunobu selectiva entre el ácido benzoico 2-95b y el alcohol quiral (*S*)-2-27, usando DEAD unido a polímero y subsiguiente protección con SEM-Cl, se obtuvo el éster 2-130 con 72% de rendimiento (Esquema 13).



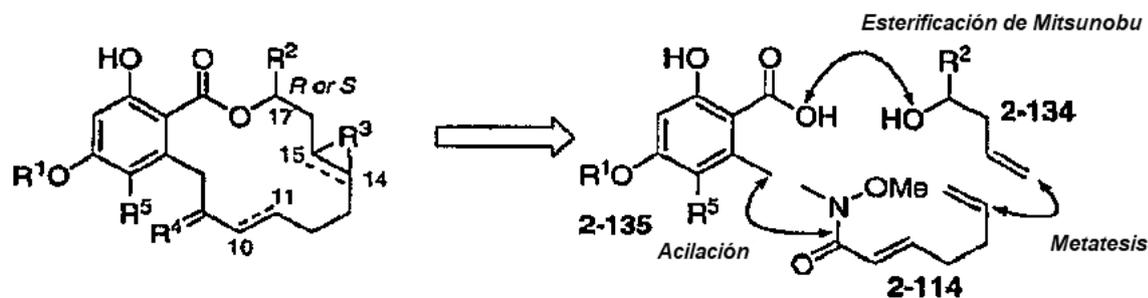
Esquema 13: Síntesis de pochonin A usando grupos protectores de SEM

a) PS-DEAD (2,5 equiv., 1,3 mmol.g⁻¹), S-(-)-4-penten-2-ol (2,0 equiv.), P(*m*ClPh)₃ (2,0 equiv.), tolueno, 23°C, 10 min; b) NaH 60% (4,0 equiv.), SEMCl (4,0 equiv.), THF, 0°C, 2 h, 72% en 2 etapas; c) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C, amida de Weinreb 2-114 (1,0 equiv.), 10 min, 60%; d) Grubbs' II (10% mol), tolueno (2 mM), 80°C, 12 h, 87%; e) DMDO (1,0 equiv.), CH₃CN, 0 → 23°C, 1,5 h, 83%, mezcla de diastereoisómeros 1:1; f) MgBr₂·Et₂O (8,0 equiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 1 h, 70%.

La acilación del éster de toluato 2-130 usando la amida de Weinreb 2-114 condujo al aislamiento del precursor acíclico 2-131 con 60% de rendimiento. El tratamiento del trieno 2-131 con el catalizador de segunda generación de Grubbs bajo condiciones termodinámicas (80°C, durante la noche) proporcionó el correspondiente macrociclo 2-132 con 87% de rendimiento (< 5% olefina *cis*), que se epoxidó bajo las mismas condiciones que el compuesto protegido con TBS 2-128 [metil(trifluorometil)-dioxirano], proporcionando el compuesto 2-133 con 83% de rendimiento, aunque en una relación diastereomérica 1:1 (inseparable). La desprotección de 2-133 se obtuvo con 8,0 equiv. de MgBr₂·Et₂O proporcionando el pochonin A deseado (2-122) junto con su diastereoisómero (2-122b) como una mezcla separable. Se descubrió que pochonin A era un buen ligando de HSP90 con un valor de Cl₅₀ de 90nM (*vide infra*).

III. Síntesis orientada a la diversidad de los análogos de pochonin

Con el objetivo de extender la diversidad de los compuestos con la expectativa de encontrar nuevos inhibidores de ATPasa y cinasa, se preparó una biblioteca de análogos de pochonin y se evaluó para actividad biológica. Se contempló que esta biblioteca provenía de cinco puntos de diversidad alrededor del andamio de macrólidos resorcíclidos: modificaciones del *para*-fenol (R¹, un número de resorcíclidos naturales que portan un grupo metilo en esta posición), el grupo en C17 (R², ambas estereoquímicas están presentes en los resorcíclidos naturales; no obstante, solamente con un sustituyente metilo),

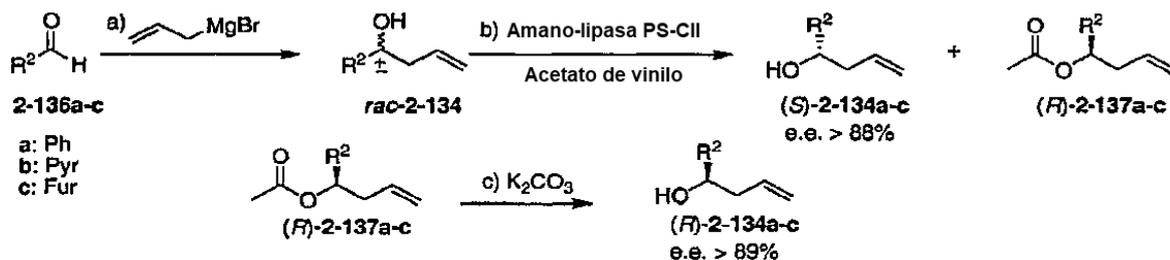


Estructura general y análisis retrosintético de la biblioteca

la olefina C14-C15 (R³), el carbonilo C9 (R⁴), la olefina C10-C11 y la posición meta en el anillo arilo (R⁵, un número de resorcíclidos naturales que porta un cloro en esta posición). Para minimizar la cromatografía tradicional, la

síntesis se llevó a cabo con reactivos unidos a polímero. El ensamblaje del macrociclo dependió de la química desarrollada para la síntesis de pochonin D usando reactivos unidos a polímero (Esquemas 9 y 10).

Se preparó una diversidad de alcoholes homoalílicos 2-134 que portaban varios sustituyentes en R². Los alcoholes homoalílicos 2-134 que no se comercializan se pueden obtener por cualquier método adecuado. En una realización, los alcoholes homoalílicos 2-134 se obtuvieron en su forma enantiomérica más alta o bien por resolución enzimática del alcohol racémico (H. E. Master *et al.*, *Tet. Lett.*, 37:9253 (1996); S. Singh *et al.*, *Tet. Asymm.*, 13:2679 (2002) o mediante alilación Brown del correspondiente aldehído (H. C. Brown y P. K. Jadhav *J. Am. Chem. Soc.*, 105:2092 (1983). Los alcoholes fenilo (2-134a), piridinilo (2-134b) y furilo (2-134c) se prepararon por resolución enzimática (Esquema 14). Los alcoholes racémicos 2-134a-c se obtuvieron después de la adición de Grignard de bromuro de alil magnesio comercialmente disponible en su correspondiente aldehído 2-134a-c.



Esquema 14: Síntesis de alcoholes quirales 2-134a-c usando resolución enzimática

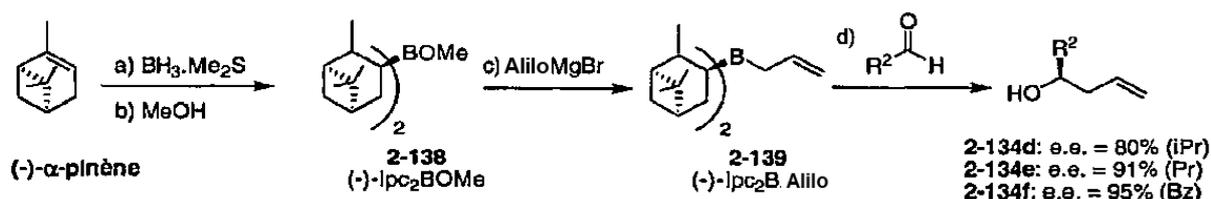
a) AlilMgBr (1,5 equiv.), THF, 0,5 h, 0°C, 71% (2-134a), 41% (2-134b), 74 % (2-134c); b) R²=Ph: vinil acetato (32,5 equiv.), Amano Lipasa PS-C II (50 mg/mmol de 2-134), 23°C, 30 h (monitoreados por ¹H RMN), R²=Pyr, Fur: vinil acetato (10,0 equiv.), Amano Lipasa PS-C II (50mg/mmol de 2-134), THF 23°C, 5 -30 h (monitoreados por ¹H RMN); c) K₂CO₃ (0,8 equiv.), MeOH, 23°C, 98% ((R)- 2-134a), 92% ((R)- 2-134b), 84% ((R)- 2-134c).

La resolución enzimática cinética de los alcoholes racémicos 2-134a-c se realizó usando la lipasa Amano de alta eficiencia (una versión inmovilizada de *Pseudomonas cepacia*). Esta enzima catalizó una transesterificación selectiva de alcoholes (R)-2-134a-c con acetato de vinilo como un donante de acilo, en donde los alcoholes (S) 2-134a-c se aislaron con excelentes rendimientos y buenos excesos enantioméricos (Tabla 3).

Tabla 3: Acilación enantioselectiva de alcoholes rac-2-134a-c por transesterificación con lipasa

Núm.	Sustrato	Tiempo (h)	Relación conv. (%)	Rendimiento (%)	e.e. (%)	Rendimiento (%)	e.e. (%)
			(OH/OAc)	(S)-2-134	(S)-2-134	(R)-2-134	(R)-2-134
1	rac-2-134a	30	50:50	45	98	49	93
2	rac-2-134b	30	52:48	50	89	39	94
3	rac-2-134c	5	49:51	44	88	49	89

El exceso enantiomérico obtenido con esta metodología está por encima de 88%. Se hidrolizan alcoholes acetilados (R)-2-137 a los correspondientes alcoholes (R)-2-134a-c con excelentes rendimientos. Además, se creó un segundo procedimiento basado en alilación Brown para la síntesis de los alcoholes isopropílico (2-134d), propílico (2-134e) y bencílico (2-134f) (Esquema 15).

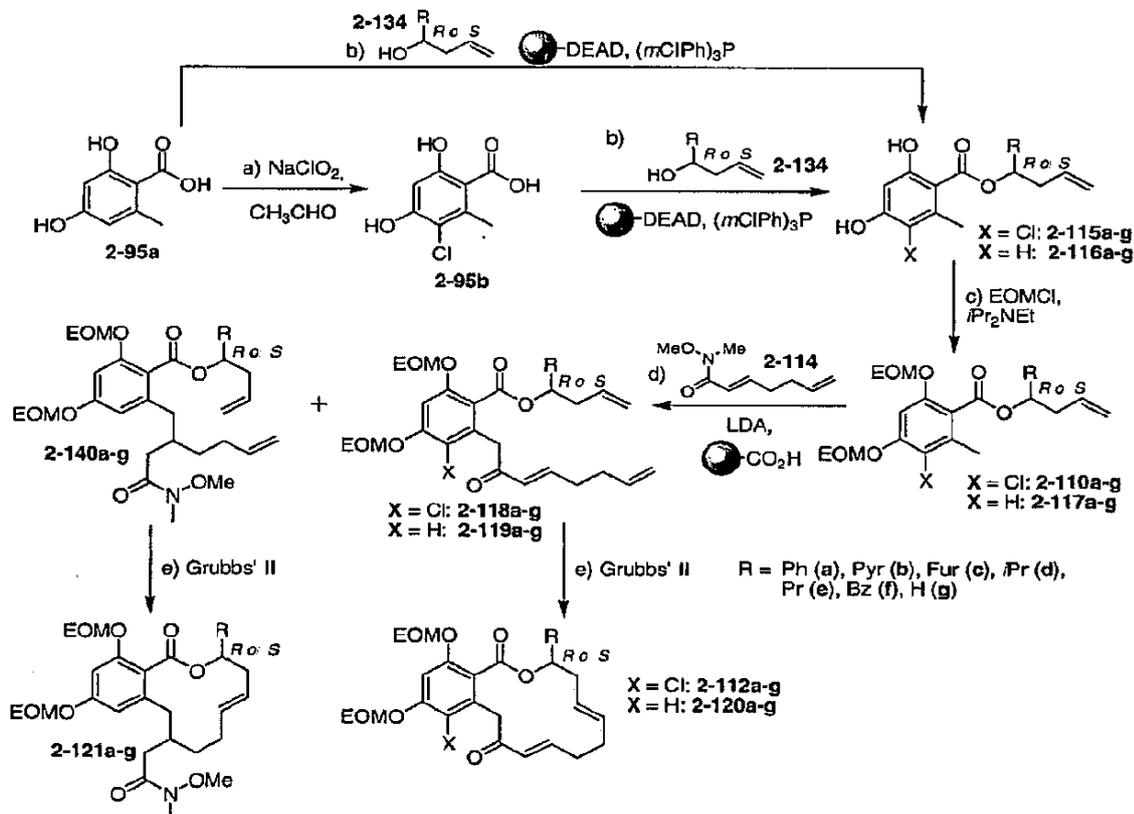


Esquema 15: Síntesis de alcoholes quirales 120d-f usando alilación Brown

a) (-)-α-pineno (2,4 equiv.), BH₃·Me₂S (1,0 equiv.), THF, 23°C durante 1 h y luego 4°C durante 12 h, 76%; b) MeOH (1,2 equiv.), Et₂O, 0°C, 2 h, 94%; c) AlilMgBr (0,95 equiv.), Et₂O, 0 → 23°C, 1 h, 92%; d) 122d-f (1,05 equiv.), Et₂O, -100°C, 0,5 h; NaOH 3N, H₂O₂ 35%, reflujo, 3 h, 77-93%. Los excesos enantioméricos de alcoholes se determinaron por análisis de HPLC quiral después de la acilación con cloruro de 3,5-dinitrobenzoilo.

Se sintetizó (-)-B-alidiiisopinocanfeilborano (2-139, (-)-Tpc₂BAllyl) en una secuencia de tres etapas a partir de (-)-α-pineno que implica una hidrobioración, la formación del correspondiente éster MeO-borínico 2-138 y su tratamiento con un reactivo de Grignard. La condensación adicional en los aldehídos 2-134d-f seguida de oxidación de los borinatos resultantes con peróxido de hidrógeno alcalino permitió la formación de los alcoholes homoalílicos quirales 2-134d-f con buen exceso enantiomérico.

El ensamblaje de macrociclos se modeló después de la síntesis de pochonin D. (E. Moulin, V. Zoete, S. Barluenga, M. Karplus, N. Winssinger, J. Am. Chem. Soc., 127:6999 (2005)). Por consiguiente, como se muestra en el Esquema 16, el ácido benzoico comercialmente disponible 2-95a y su análogo clorado 2-95b (el átomo de cloro se introdujo en el ácido 2-95a antes de la esterificación usando HClO generado *in situ* por la oxidación de acetaldehído con NaClO₂/ácido sulfámico se esterificaron con una variedad de alcoholes homoalílicos usando DEAD soportado por polímero para dar los ésteres 2-115a-g y 2-116a-g con excelente pureza. (E. Moulin et al., J. Am. Chem. Soc., 127:6999 (2005)). Los productos 2-115a-g y 2-116a-g se protegieron luego con cloruro de etoximetileno (EOM-Cl) en presencia de base de Hunig para obtener los correspondientes ésteres toluicos protegidos 2-110a-g y 2-117a-g que pudieron utilizarse en la reacción de acilación de carbono subsiguiente sin purificación adicional.

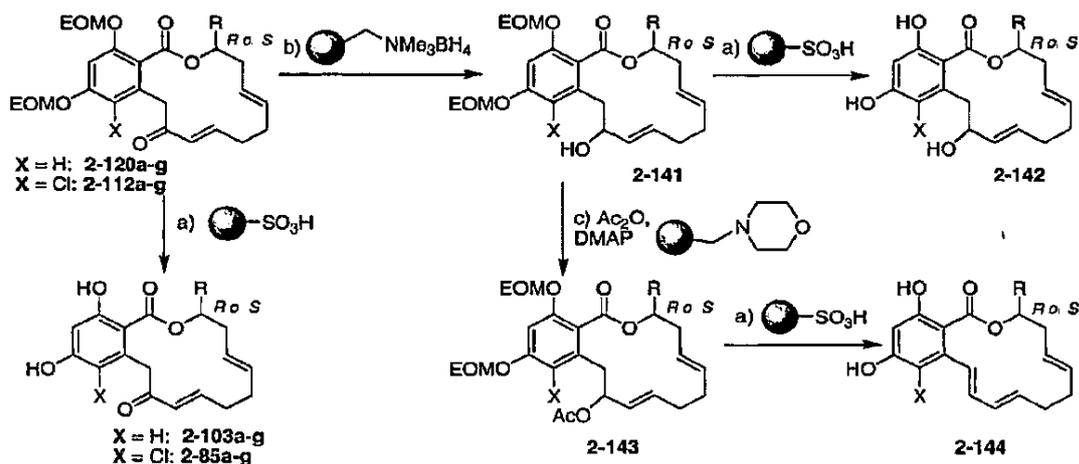


Esquema 16: Síntesis de precursores macrocíclicos 2-112a-g, 2-120a-g y 2-121a-g

a) NaClO₂ (5,0 equiv.), NH₂SO₃H (5,0 equiv.), CH₃CHO (1,0 equiv.), THF/H₂O 5:1, 0°C, 0,5 h, 92%; b) PS-DEAD (2,5 equiv., 1,3 mmol.g⁻¹), (*R*)- 2-134a-g o (*S*)- 2-134a-g (1,0 equiv.), P(*m*ClPh)₃ (2,0 equiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 0,5 h, 60-80%; c) iPr₂EtN (4,0 equiv.), EOMCl (4,0 equiv.), TBAI (cat.), DMF, 80°C, 5 h, 80-90 %. d) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C, 2-114 (1,0 equiv.), 10 min, Amberlite IRC-50 (20,0 eq, 10,0 mmol.g⁻¹); e) Grubbs' II (10% mol), tolueno (2 mM), 80°C, 12 h, 38-70% después de dos etapas.

La desprotonación de los ésteres toluicos 2-110a-g y 2-117a-g usando dos equivalentes de LDA, seguida de adición de la amida de Weinreb α,β -insaturada preparada por química de fase sólida (E. Moulin et al., J. Am. Chem. Soc., 127:6999 (2005)) proporcionó los productos de acilación 2-118a-g y 2-119a-g. La reacción se inactivó con un ácido unido a polímero que también secuestró toda la diisopropil amina. Esta reacción puede provocar cierto nivel de producto de adición de 1,4-conjugado (S. Barluenga et al., Chem. Eur. J., 11:4935 (2005)). Si bien el cloro voluminoso presente en pochonin D suprime esta reacción, los compuestos que carecen del cloruro de arilo proporcionaron 20% de los productos de adición de conjugado 2-140a-g. No obstante, las mezclas brutas de estas reacciones se usaron en la etapa de ciclización subsiguiente. Los trienos se sometieron luego a metatesis de cierre de anillo usando catalizador de segunda generación de Grubbs (A. K. Chatterjee et al., J. Am. Chem. Soc., 122:3783 (2000); M. Scholl et al., Org. Lett., 1:953 (1999)) bajo condiciones termodinámicas (C. W. Lee, y R. H. Grubbs, Org. Lett., 2:2145 (2000)), proporcionando los macrociclos de 14 miembros deseados. En los casos en donde las reacciones de metatesis se llevaron a cabo con una mezcla de 2-118a-g, 2-119a-g y 2-140a-g, se obtuvieron los correspondientes anillos de 12 miembros 2-121a-g además de 2-112a-g y 2-120a-g como una mezcla separable. Todas las secuencias de reacción exitosas se purificaron por cromatografía convencional proporcionando los macrociclos 2-112a-g y 2-120a-g y 2-121a-g con 30-60% y 8-10% de rendimiento total respectivamente a partir de 2-95.

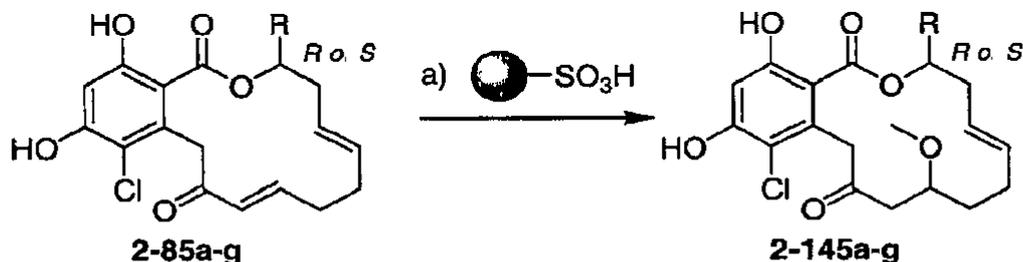
Los macrociclos 2-112a-g y 2-120a-g se usaron luego como el punto de partida para otras diversificaciones. La desprotección de los grupos EOM de 2-112a-g y 2-120a-g usando resina de ácido sulfónico proporcionó los compuestos 2-103a-g y 2-85a-g en forma pura y excelentes rendimientos después de la filtración simple de la resina y evaporación de los disolventes (Esquema 17). Los productos de anillos de 12 miembros 2-121a-g se desprotegeron sin problemas (no se muestran). El tratamiento de 2-112a-g y 2-120a-g con agentes reductores provocó la reducción de carbonilo usando Dibal o mezclas de carbonilo y 1,4-reducción con NaBH₄. Se sabe que usando un contraion no coordinante para borohidruro se puede favorecer la reducción de carbonilo (H. W. Gibson y F. C. Baily, J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1977:815; A. Kirschning, J. Prakt. Chem., 2000:342). Esto se logró lo más convenientemente usando un borohidruro de amonio cuaternario soportado por polímero conocido como resina de intercambio de borohidruro (BER). Por tanto, las cetonas 2-112a-g y 2-120a-g pudieron reducirse usando la resina BER para obtener los diastereoisómeros de 2-141a-g con ~60% de rendimiento. La desprotección de los EOM con resina de ácido sulfónico bajo condiciones regulares proporcionó los compuestos 2-142a-g. La acetilación de los intermedios reducidos 2-141a-g usando PS-NMM/ Ac₂O proporcionó los compuestos 2-143a-g que provocaron la eliminación tras la desprotección para dar los trienos 2-144 como una mezcla de geometrías de olefina.



Esquema 17: Desprotección y síntesis de los análogos de cetona reducida.

a) PS-TsOH (10,0 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), MeOH, 40°C, 4 h, > 90%; b) resina BER (1,0 equiv., 2,5 mmol.g⁻¹), MeOH, 0°C, 12 h, -60%; c) Ac₂O (1,2 equiv.), PS-NMM (1,2 equiv., 3,20 mmol.g⁻¹), DMAP (0,05 equiv.), DMF, 23°C, 0,5 h, -80%. resina BER = resina de intercambio de borohidruro, PS-TsOH = resina de ácido sulfónico MP, DIBAL = hidruro de diisobutilaluminio, DMAP = dimetilaminopiridina, DMF = dimetilformamida, PS-NMM = morfolinometil poliestireno.

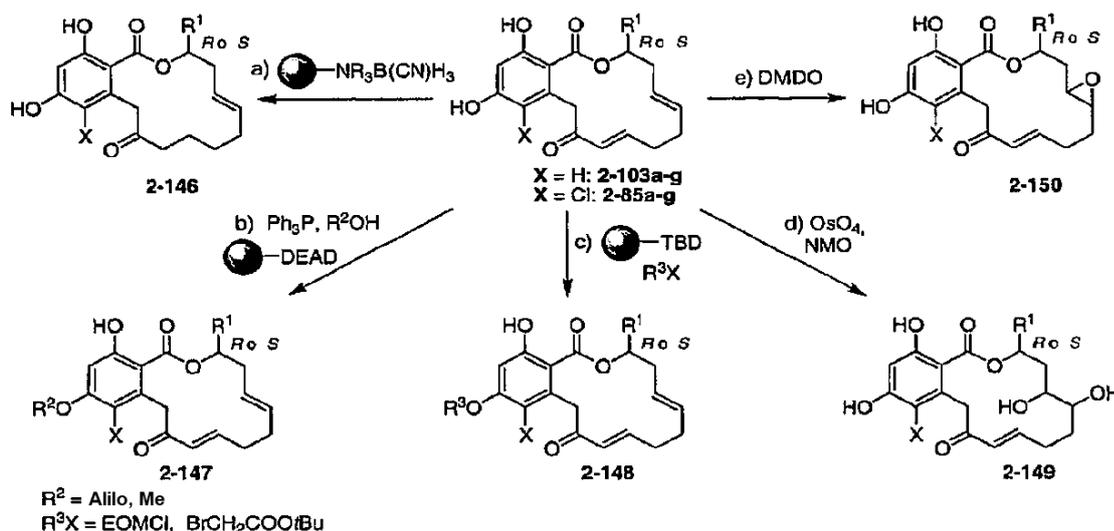
Se descubrió que la exposición prolongada de los resorcíclidos 2-112a-g y 2-120a-g a metanol en presencia de resina de ácido sulfónico conduce a la adición de conjugado; Esta observación se explotó para promover que la reacción se completara de manera limpia. Por ende, se convirtió el fenol 2-85a-g cuantitativamente al producto 2-145a-g en 15 h (Esquema 18). Este producto no se pudo obtener de manera obvia directamente a partir de 2-120a-g bajo las mismas condiciones.



Esquema 18: Síntesis de análogos 2-145 por adición de conjugados.

a) PS-TsOH (10,0 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), MeOH, 40°C, 15 h, 80%.

Los compuestos 2-103a-g y 2-85a-g también se emplearon como puntos de partida para otras diversificaciones (Esquema 19). Por lo tanto, el tratamiento de 2-103a-g y 2-85a-g con cianoborohidruro unido a polímero proporcionó los productos de 1,4-reducción 2-146 con rendimientos moderados. Los grupos para-hidroxilo más ácidos de 2-103a-g y 2-85a-g se sustituyeron mediante reacción de Mitsunobu utilizando DEAD unido a polímero o mediante alquilación usando una base unida a polímero para dar los compuestos con la estructura general 2-147 y 2-148 respectivamente. La oxidación con OsO₄ proporcionó los productos de dihidroxilación 2-149 como una mezcla de isómeros, así como también los productos correspondientes a la dihidroxilación de la olefina del conjugado (no se muestra el producto). El tratamiento de 2-103a-g y 2-85a-g con dimetildioxirano recién preparado condujo a la epoxidación selectiva de la olefina no conjugada como una mezcla de distereoisómeros de análogos de pochonin A 2-150. Si bien se puede obtener una mayor diastereoselectividad para pochonin A si se protegen los fenoles con TBS (E. Moulin et al., Org. Lett., 7:5637 (2005)), la protección no fue necesaria aquí.

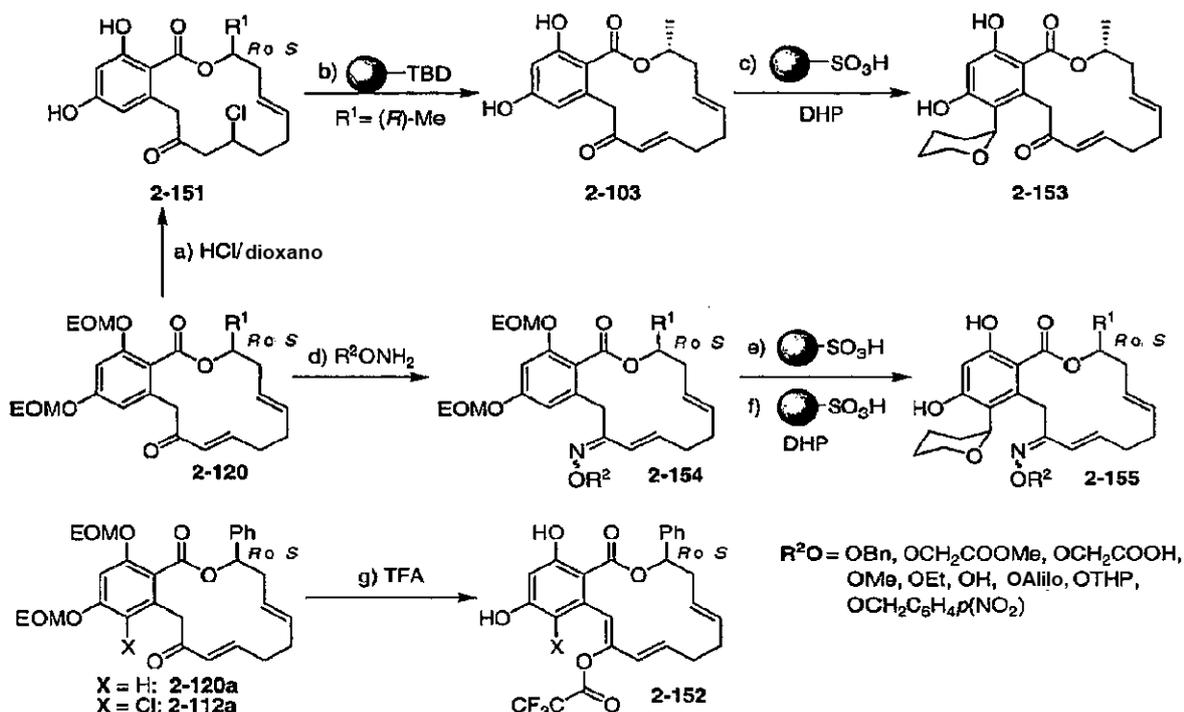


Esquema 19: Derivatización de los compuestos 2-85a-g y 2-103a-g.

a) PS-TMABH₃CN (2,0 equiv., 3,5 mmol.g⁻¹), CH₂Cl₂/AcOH 10 :1, 23°C, 4 h, -50%; b) PPh₃ (2,0 equiv.), R²OH (2,0 equiv.), PS-DEAD (2,0 equiv., 1,3 mmol.g⁻¹), CH₂Cl₂, 23°C, 8 h, -60%; c) R³X (0,9 equiv.), PS-TBD (2,0 equiv., 2,9 mmol.g⁻¹), CH₂Cl₂, 23°C, 3 h, -90%; d) OsO₄ (0,1 equiv.), NMO (1,0 equiv.), Acetona/H₂O 10 :1, 23°C, 1 h, > 70%; e)

DMDO (1,2 equiv., 0,04 M en acetona), CH₃CN, 0°C, 30 min, > 90%. AlOH = Alilalcohol, DMDO = dimetildioxirano, NMO = *N*-óxido de 4-metilmorfolina, PS-DEAD = etoxicarbonilazocarboximetil poliestireno, PS-TBD = TBD-metil poliestireno, PS-TMABH₃CN = (polistirilmetil)trimetilamonio cianoborohidruro.

5 Cabe destacar que la olefina conjugada demostró tener reactividad diferente dependiendo de la presencia o ausencia del átomo de cloro en el anillo arilo. Si bien la desprotección EOM del compuesto 2-120 en donde X = Cl y R = Me, se pudo llevar a cabo con HCl en dioxano, el tratamiento del correspondiente compuesto 2-112 en donde X = H y R = Me con las mismas condiciones provocó la adición conjugada del ion de cloro durante la desprotección, proporcionando el compuesto 2-151 (Esquema 20). El β-cloro puede eliminarse de forma pura en presencia de base unida a polímero para recuperar el compuesto conjugado 2-103a-g.



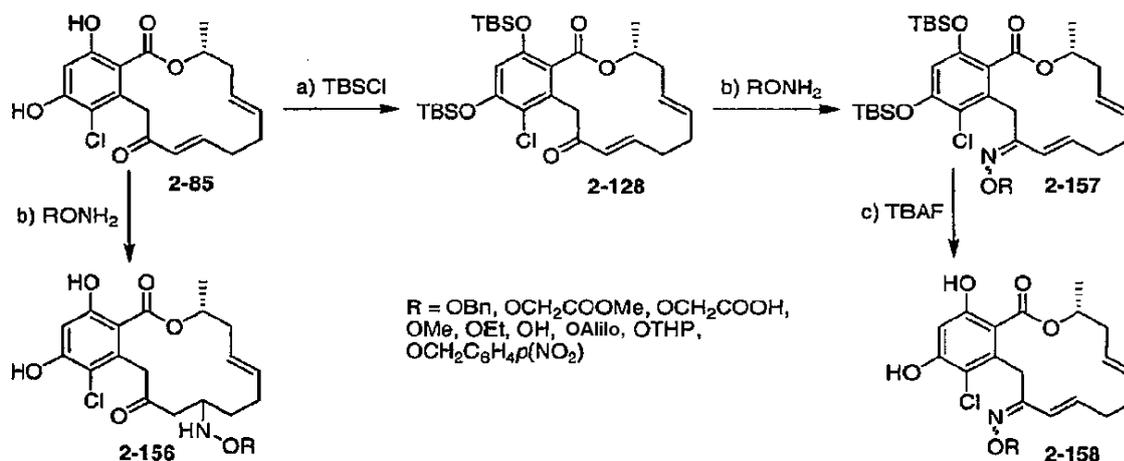
Esquema 20: Derivatización de macrociclos 2-120 y 2-120a-g.

10 a) HCl (2,5% en dioxano), 23°C, 3 h, > 75%; b) PS-TBD (0,5 equiv., 2,6 mmol.g⁻¹), CH₂Cl₂, 23°C, 8 h, -90%; c) PS-TsOH (1,0 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), DHP (1,0 equiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 5 h, -80%; d) R²ONH₂.HCl (5,0 equiv.), Pyr/AcOH 5:1, 40°C, 12 h, -90%; e) PS-TsOH (10,0 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), MeOH, 40°C, 4 h, -80% f) PS-TsOH (cat., 3,2 mmol.g⁻¹), DHP (1,0 equiv.), CH₂Cl₂, 23°C, 5 h, -70%; g) TFA (20 %), CH₂Cl₂, 23°C, 2 h. DHP = dihidropirano, PS-TBD = TBD-metil poliestireno, PS-TsOH = resina de ácido sulfónico.

Si bien evaluando los grupos protectores para los fenoles se observó el dihidropirano, en presencia de un ácido fuerte tal como ácido sulfónico, condujo a la sustitución aromática electrofílica en lugar de la protección de fenol. véase también T. Kometani *et al.*, *Synthesis*, 1988:1005). Aplicando estas condiciones para los compuestos 2-103 (Esquema 20) se obtuvo 2-153 como una mezcla separable de diastereoisómeros.

20 Los compuestos 2-120 (X = H, Esquema 20) protegidos con grupos EOM se sometieron a formación de oxima uniforme con nueve hidroxilaminas distintas para obtener los compuestos 2-154 como mezclas E/Z con relaciones variables. La desprotección EOM de 2-154 con resina de ácido sulfónico en metanol seguida de tratamiento con resina de ácido sulfónico en DCM en presencia de dihidropirano proporcionó las oximas 2-155 que portan una sustitución piran en el anillo aromático como una mezcla de diastereoisómeros. En el caso en el que la cadena lateral contiene un ácido (R²X = OCH₂COOH), la desprotección del EOM con la resina de ácido sulfónico estuvo acompañada de esterificación del carboxilato. El tratamiento de los compuestos 2-120a y 2-112a con ácido trifluoroacético condujo a la formación del trifluoroacetato 2-152. La formación de oximas en los análogos clorados con o sin grupos protectores EOM generó principalmente la correspondiente 1,4-adición de las hidroxilaminas (Esquemas 21). Sorprendentemente, cuando se protegió pochonin D con grupos TBS, (2-128a-g, Esquema 21) la formación de la oxima deseada 2-157a-g fue el único producto observado bajo las mismas condiciones de reacción.

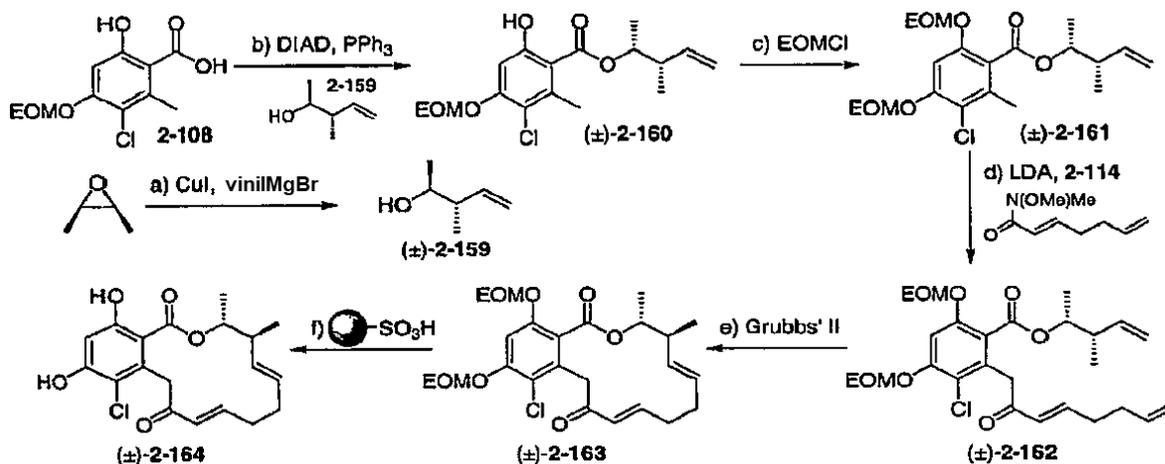
La desprotección de los grupos TBS se logró luego usando TBAF para obtener las oximas 2-158a-g. El tratamiento de pochonin D con hidroxilaminas condujo a la formación del producto de 1,4-adición 2-156.



Esquema 21: Formación de oximas con compuestos 2-85

5 a) TBSCl (5,0 equiv.), imid. (5,0 equiv.), DMF, 23°C, 3 h, -90%; b) RONH₂.HCl (5,0 equiv.), Pyr/AcOH 5:1, 40°C, 12 h, -90%; c) TBAF (2,5 equiv.), THF, 23°C, 2 h, ~80%. DMF = dimetilformamida, Imid. = imidazol, TBAF = fluoruro de tetrabutilamonio, TBS-Cl = cloruro de terc-butidimetilsililo.

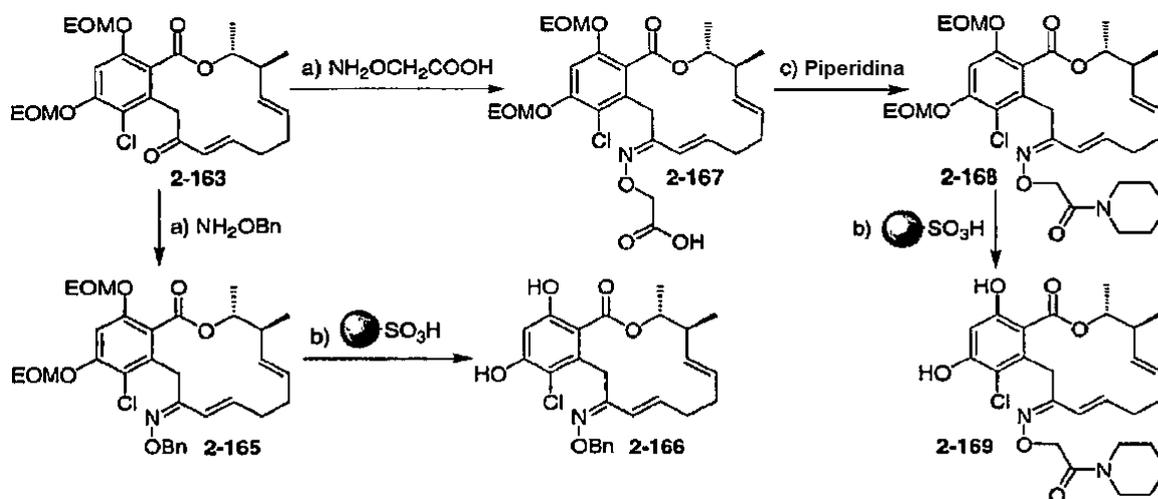
10 En otra realización, se prepararon los compuestos bis-metilados 2-164 (Esquema 22). Se usó ácido 2-108 en una esterificación de Mitsunobu estándar con el alcohol 2-159. El compuesto 2-160 se protegió como el *orto*-fenol seguido de reacción de acilación con la amida de Weinreb 2-114 para dar el precursor acíclico 2-162. La metatesis con cierre de anillo seguida de eliminación de los grupos protectores EOM en el compuesto 2-163 usando resina de ácido sulfónico suministró el análogo bis-metilado 2-164.



Esquema 22: Síntesis del análogo sustituido con bis-metilo (2-164) de pochonin D

15 a) VinilMgBr (2,0 equiv.), CuI (0,3 equiv.), Et₂O, -30 → 23°C, 12 h, 65%; b) 2-159 (1,0 equiv.), PPh₃ (2,0 equiv.), DIAD (2,0 equiv.), tolueno, 23°C, 3 h, 23%; c) EOMCl (2,0 equiv.), NaH 60% (2,0 equiv.), THF, 0°C, 2 h, 66%; d) LDA (2,0 equiv.), THF, -78°C; 2-114 (1,0 equiv.), 10 min, 57%; e) Grubbs' II (10% mol), tolueno (2 mM), 80°C, 12 h, 57%; f) PS-TsOH (10 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹), MeOH, 40°C, 2,5 h, 40%.

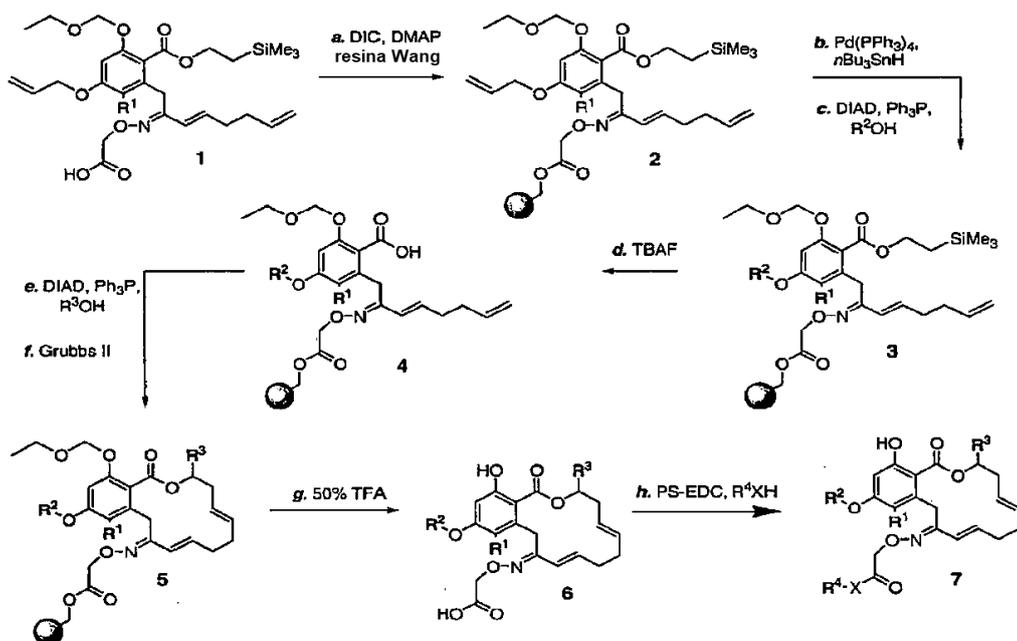
20 Adicionalmente, los derivados de oxima 2-165 y 2-167 se sintetizaron a partir del macrociclo 2-163 como una mezcla separable con el producto de 1,4-adición (Esquema 23). El resto ácido carboxílico de la oxima 2-167 se esterificó luego para formar la correspondiente piperidina amida oxima 2-168. La eliminación de los grupos EOM usando ácido sulfónico permitió el aislamiento de ambas oximas 2-166 y 2-167 de 2-165 y 2-168 respectivamente.



Esquema 23: Síntesis de derivados de oxima del compuesto 2-164

a) $\text{BnONH}_2 \cdot \text{HCl}$ o $\text{NH}_2\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ (5,0 equiv.), Pyr/AcOH 5:1, 40°C, 24 h, 20-35%; b) PS-TsOH (10, equiv., $3,2 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$), MeOH, 40°C, 2,5 h, 77-80%; c) Piperidina (1,1 equiv.), EDC (1,1 equiv.), HOBT (1,1 equiv.), DMF, 23°C, 2 h, 75-80%.

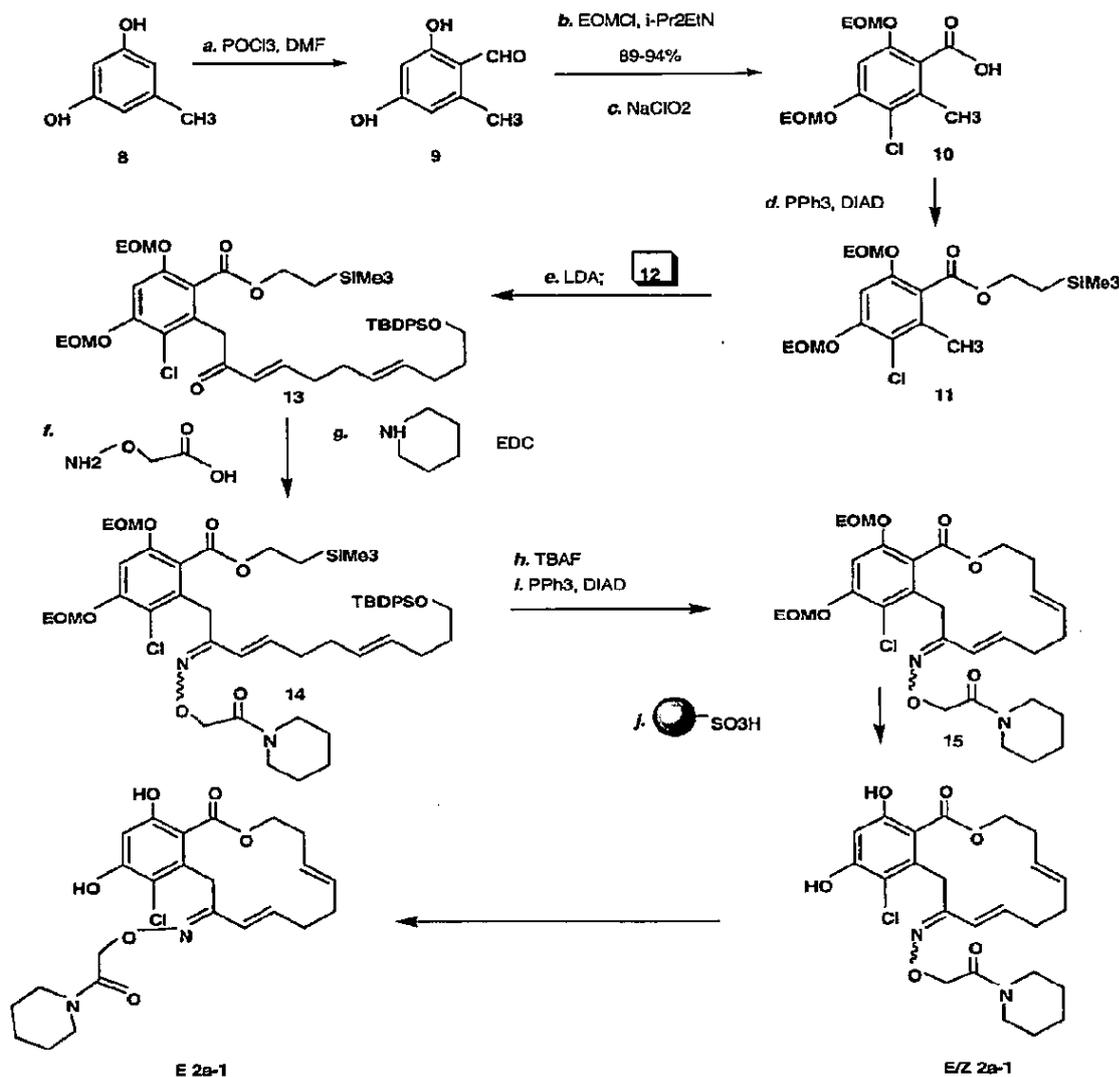
- 5 En otra realización, las oximas de pochonin se prepararon a partir de la ciclización de las oximas pre-formadas como se muestra en el Esquema 24. Por ejemplo, la oxima pre-formada protegida 1 se unió a la resina de Wang empleando *N,N'*-diisopropilcarbodiimida y dimetilaminopiridina. El grupo protector de alilo se eliminó y el fenol se funcionalizó bajo condiciones de Mitsunobu. A esto le siguió la desprotección del ácido carboxílico y la esterificación con R^3OH . El cierre del anillo se efectuó con el uso de catalizador de Grubbs II como se describió anteriormente para proveer la oxima unida a resina 5. La desprotección y eliminación de la resina se logró con ácido trifluoroacético para proveer la oxima 6. El ácido carboxílico se puede someter a reacción con una diversidad de grupos R^4XH para proveer las oximas 7, en donde X es oxígeno, azufre, amino o amino sustituido. Las oximas 7 se obtuvieron en general como una mezcla 1:1 de isómeros E:Z que podría separarse por cromatografía.



Esquema 24

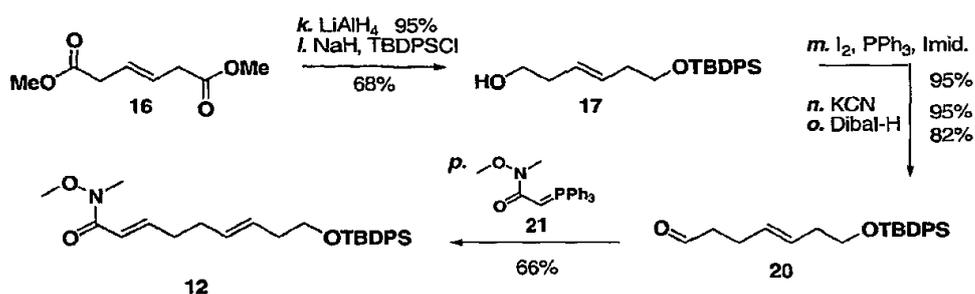
- 15 En otra realización, las oximas de pochonin se prepararon con un procedimiento alternativo que utilizó una esterificación de Mitsunobu para construir el anillo macrocíclico. El Esquema 25 muestra un ejemplo no limitativo

para la formación del macrociclo 2-a1 mediante una esterificación de Mitsunobu. Se oxida orcinol (compuesto 8) con cloruro de fosforilo en DMF para dar el aldehído 9, que se protege como el éter de bis-etoximetilo y se somete a cloración oxidativa con NaClO₂ para producir el ácido carboxílico 10. El ácido carboxílico se protege como un éster de trimetilsililetilo y se trata con LDA y amida de Weinreb 12 (Esquema 26) para dar la cetona α,β-insaturada 13. La cetona 13 se somete a reacción con hemihidrocloruro de carboximetoxilamina en piridina a 40° C para producir las oximas correspondientes como una mezcla de isómeros E y Z. Las oximas se convirtieron a las amidas deseadas 14 como una mezcla de isómeros E y Z por tratamiento con EDC y piperidina. La macrociclización del precursor 14 al compuesto protegido 15 se realizó bajo condiciones Mitsunobu por adición lenta de DIAD a una disolución del compuesto 14 y PhP₃ en tolueno. Los grupos fenol se desprotegeron por tratamiento con resina de ácido sulfónico a 40° C para producir 2a-1 como una mezcla de isómeros E y Z. La mezcla de isómeros E y Z se separó para obtener los isómeros E y Z puros 2a-1.



Esquema 25: Ciclización bajo condiciones Mitsunobu

La amida de Weireb de dieno 12 se preparó de acuerdo con el procedimiento que se muestra en el Esquema 26. Éster dimetilico de ácido trans-3-hexenedioico 16 se redujo al correspondiente diol con hidruro de aluminio y litio. El diol se mono-protegió como el éter terc-butildifenilsilílico 17, y el alcohol libre se convirtió al aldehído 20 en tres etapas mediante el nitrilo 19. El aldehído 20 se trató luego con la amida de Weireb iluro 21 para producir la amida de Weireb de dieno 12, que se usó para preparar el compuesto 13 (Esquema 24).



Esquema 26

Se obtuvieron las estructuras cristalinas del isómero E 2a-1 y la oxima E 2a-13 relacionada, que carece del sustituyente cloro en el anillo aromático. Las estructuras cristalinas se muestran en las Figuras 1 y 2.

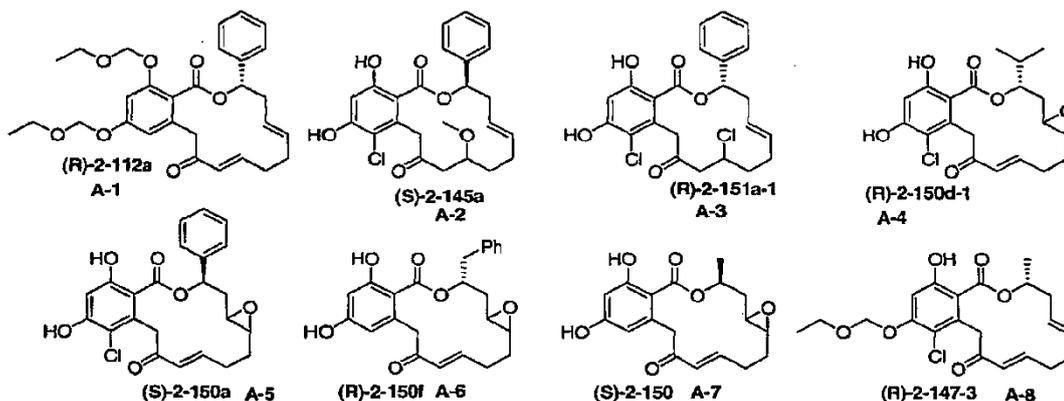
- 5 Se determinó la solubilidad de los compuestos 2a-1 y 2a-13. Se determinó que ambos compuestos son altamente solubles en DMSO y DMA (> 5 g/ml). La buena solubilidad de los compuestos en DMSO y DMA permite formulaciones para administración intravenosa o intraperitoneal. En un ejemplo no limitativo, se preparó una formulación de las oximas en DMSO/Tween 20/0,9% NaCl (10/5/85).

Actividad biológica

- 10 Un subconjunto representativo de la biblioteca del análogo de pochonin (84 compuestos) se trató para su inhibición en un panel de 24 cinasas (AKT1, ARK5, Aurora-A, Aurora-B, B-RAF-VE, CDK2/CycA, CDK4/CycD1, CK2- α 1, FAK, EPHB4, ERB2, EGF-R, IGF1-R, SRC, VEGF-R2, VEGF-R3, FLT3, INS-R, MET, PDGFR- β , PLK1, SAK, TIE2, COT) a 10 μ M. Una descripción del método y los resultados del ensayo se presenta en el Ejemplo 24.

- 15 Considerablemente, doce compuestos demostraron más de 50% de inhibición, lo que representa una tasa de éxito de >14% para una cinasa. Sorprendentemente, pochonin D, pochonin A y radicol, aunque se había demostrado que son inhibidores potentes de HSP90, no demostraron actividad significativa contra este panel de cinasas. Se seleccionaron nueve compuestos para calcular la CI_{50} contra cada una de las 24 cinasas (tabla 4). En este análisis más detallado, radicol demostró actividad solamente muy leve contra VEGFR-R2 sin inhibición de las otras veintitrés cinasas. Varios análogos de pochonin demostraron un patrón bien definido contra enzimas terapéuticamente relevantes tales como Src (8 μ M para A2), Aurora A (12 μ M para A3), IGF1-R (11 μ M para A5). Cabe destacar que los compuestos que probaron ser inhibidores de cinasas no fueron inhibidores de HSP90 y no son sustitutos de ATP indiscriminados.

- 25 Otro subconjunto de la biblioteca se ensayó para inhibición de HSP90 midiendo la interacción directa en un ensayo competitivo y midiendo el agotamiento de proteínas cliente HSP90 en un ensayo celular. El saco de ATPasa de HSP90 tiene un pliegue específico que está presente en una superfamilia que incluye proteínas de funcionalidad diversa tales como ADN topoisomerasa II, helicasa, MutL e histidina cinasas (pliegue Bergerat). (A. Bergerat et al., Nature, 386:414 (1997); R. Dutta y M. Inouye, Trends Biochem. Sci., 25:24 (2000)). De hecho, se ha demostrado que radicol inhibe otros miembros de esta familia, aunque con afinidad inferior. (D. Gadelle et al., Nucleic Acids Res., 33:2310 (2005); P. G. Besant et al., Mol. Pharmacol., 62:289 (2002)). Cabe destacar que los mejores inhibidores de HSP90 de la invención fueron selectivos para HSP90 con respecto al panel de cinasas. Se hallaron 30 16 compuestos con un valor CI_{50} <1 μ M.

Análogos de pochonin seleccionados para determinación de CI_{50}

ES 2 651 019 T3

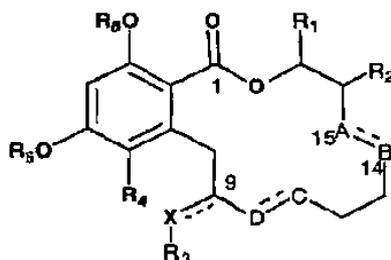
Tabla 4: Actividad inhibidora ($CI_{50}; \mu M$) de análogos de pochonin seleccionados en un panel de ensayos de 24 cinasas (un espacio en blanco representa un valor $CI_{50} > 50 \mu M$).

Cinasa	Especie de ácido resorcólico								
	Radicalol	A-1	A-2	A-3	A-4	A-5	A-6	A-7	A-8
AKT1									
ARK5									
Aurora-A			14	12	30	47			
Aurora-B			16	14	36		16		
B-RAF-VE						50			
CDK2/CycA									
CDK4/CycD1			50	30	48	45	37		
CK2- α 1									
FAK			14	9	37	38	34		
EPHB4			16	40		49	40		
ERBB2			16	24					
EGF-R		33	10	14	22	16	32		
IGF1-R		23	16	19	13	11	21		
SRC		11	8	14	12	12	20		
VEGF-R2	49		19	20	30	19	25		
VEGF-R3			40	19	31	31	34		
FLT3			23	23	45		44		
INS-R			36	44					
MET			32	29			36		
PDGFR- β									
PLK1									
SAK			17	25	19	20	17		
TIE2	72		16	15			25		
COT									

El saco de unión a ATP de HSP90 dirigido por radicicol y pochonin D tiene un pliegue específico que está presente en una superfamilia que incluye proteínas de diversas funcionalidades, como ADN topoisomerasa II, helicasa, MutL e histidina cinasas (R. Dutta y M. Inouye, Trends Biochem. Sci., 24:24 (2000)). De hecho, se ha demostrado que radicicol inhibe otros miembros de esta familia, aunque con afinidad inferior (D. Gabelle et al., Nucleic Acids Res., 33:2310 (2005); P.G. Besant et al., Mol. Pharmacol., 62:289 (2002)). Si bien la biblioteca de pochonin descrita anteriormente definitivamente contendrá algunos compuestos que son buenos inhibidores de enzimas que portan un pliegue Bergerat, quisimos evaluar si la modificación alrededor del andamio de pochonin podría reajustar la selectividad de estos compuestos provenientes de inhibidores de HSP90 a inhibidores de cinasa. El hecho de que más de 14% de los compuestos demostraron una inhibición de cinasa de más de 5% a 10 mM respalda claramente la hipótesis de que RAL es un buen andamio para la inhibición de cinasa.

El estudio de la biblioteca para afinidad de HSP90 en el ensayo competitivo condujo a las siguientes tendencias generales con respecto a las relaciones de la actividad estructural (numeración y nomenclatura basada en la fórmula A): Si bien grandes sustituyentes en R₁ son bien tolerados para la actividad de las cinasas, se halló que metilo o hidrógeno en general eran mejores para la afinidad de HSP90; la sustitución en R₂ en general condujo a una reducción de la afinidad de HSP90; alqueno en C14-15 (AB) fue en general comparable en actividad al correspondiente epóxido para afinidad de HSP90, no obstante, los correspondientes dioles fueron en general menos activos y los trans alquenos fueron mejores que los cis alquenos; la presencia de un alqueno en C10-11 (CD) en general se descubrió superior al correspondiente alcano o los productos de sustitución en C11 para afinidad de HSP90; la reducción del carbonilo C9 en general condujo a afinidad de HSP90 inferior con cierta sustitución con incrementos de afinidad de hidroxilaminas hacia HSP90; en general se halló que la sustitución en R₄ con pequeños grupos tales como cloro mejora la actividad de HSP90, excepto en algunas permutaciones de sustituciones en R₁ y R₃ en donde el hidrógeno es superior a un cloro; las sustituciones de los fenoles toleran el incremento de afinidad pero en general reducen la afinidad hacia HSP90.

Cabe destacar que en general los compuestos que demostraron afinidad potente hacia HSP90 no fueron buenos inhibidores de cinasas, lo que sugiere fuertemente que este andamio no es un agonista de purina indiscriminado.



Fórmula A

Actividad antitumoral

Se evaluó la actividad antitumoral de los compuestos de la invención en ratones. Los tumores se indujeron por vía intraperitoneal en ratones CB17/SCID sanos, inyectando células HCC1954 en el flanco derecho de 70 ratones. Una vez inducidos los tumores de un tamaño promedio de 80 mm, los ratones recibieron tratamiento con el compuesto a2-1 en dosis de 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg. Se utilizaron controles de vehículo solos y Herceptin® en dosis de 10 mg/kg. Se observó una reducción dependiente de la dosis en el tamaño del tumor para los ratones tratados con el compuesto 2a-1. Los resultados fueron superiores a aquellos obtenidos en ratones tratados con Herceptin®, incluso en la dosis de 25 mg/kg durante tres semanas. Cabe destacar que el re-crecimiento del tumor después del último tratamiento no ocurrió por tres a siete días, lo que indica que un esquema de administración de una a tres veces por semana debe ser eficaz.

El Ejemplo 26 demuestra la actividad antitumoral de los análogos de pochonin seleccionados contra las células tumorales HCC1954 y SK-BR-3. Los compuestos que exhiben citotoxicidad significativa se examinaron adicionalmente por su capacidad de inducir degradación de proteínas cliente HSP90 conocidas tales como ErbB2 en SK-BR3. Por consiguiente, después de 18 horas de tratamiento con los compuestos, se obtuvieron lisados de proteínas de células enteras, las concentraciones de proteínas se normalizaron y la concentración de ErbB2 se cuantificó por inmunotransferencia Western (C. Chavany et al J. Biol. Chem. 271:4974-4977(1996)). En este ensayo, el compuesto 2a-1 tuvo una CE₅₀ de 26 nM y el compuesto 2a-13 tuvo una CE₅₀ de 12 nM mientras que radicicol tuvo una CI₅₀ de 289 nM. Cabe destacar que un isómero de oxima fue sistemáticamente más activo que el otro. Para 2a-11 y 2a-13, el isómero E fue 5 a 10 veces más activo que el isómero Z.

Dosis máxima tolerada

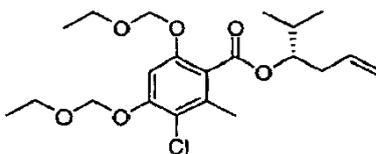
Se trataron tres ratones CB17/SCID sanos con el compuesto 2a-1 en concentraciones de 25 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg una vez al día durante cinco días consecutivos. Los ratones tratados con la concentración de 25 mg/kg no demostraron pérdida de peso. Los ratones tratados con las concentraciones de 50 mg/kg y 100 mg/kg demuestran una pérdida de peso corporal ligera pero aceptable.

Ejemplos

Técnicas generales. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de nitrógeno con disolventes secos (anhidros), a menos que se indique otra cosa. Los disolventes anhidros se obtuvieron pasándolos por una columna de alúmina comercialmente disponible (Innovative Technology, Inc.,[®] VA). Todas las resinas de poliestireno sustituido (malla 100-200, 1% DVB) se adquirieron de Novabiochem[®] o Aldrich[®]. El catalizador de Grubbs II se adquirió de Materia Inc.[®] Las reacciones de la fase sólida se llevaron a cabo en matraces de fondo redondo o Quest[®] 210 y se filtraron en paneles fritados. Las reacciones se vigilaron por cromatografía en capa delgada (TLC) en placas de gel de sílice de 0,25 mm E. Merck[®] (60F-254) usando luz UV como agente de visualización y ácido fosfomolibdico etanólico al 10% o disolución de vainillina y calor como agentes de revelado. Se usó gel de sílice E. Merck[®] (60, tamaño de partícula 0,040-0,063 mm) para cromatografía en columna rápida. PTLC (cromatografía de capa delgada preparativa) se llevó a cabo en placas de gel de sílice de 0,25 mm E. Merck[®]. Los espectros de RMN se registraron en un instrumento Bruker Advance-400[®] y se calibraron usando disolvente no deuterado residual como referencia interna. Se usaron las siguientes abreviaturas para explicar las multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, m = multiplete, b = ancho. Los espectros de IR se registraron en un espectrómetro de FT-IR Perkin-Elmer serie 1600. Se registraron los LC-MS usando HPLC Agilent 1100[®] con un instrumento de micro-TOF Bruker[®] (ESI). A menos que se indique otra cosa, se usó la columna Supelco[®] C8 (5 cm x 4,6 mm, 5 µm partículas) con un gradiente de elución lineal de 100% H₂O (0,5% HCO₂H) a 100% MeCN en 13 min en un caudal de 0,5 ml/min. A menos que se indique otra cosa, LDA se preparó en una concentración de 0,566 M tratando una disolución de diisopropilamina (1,0 equiv.) en THF a -78°C con *n*-butil-litio (1,0 equiv.) y se agitó durante 30 min a esta temperatura antes del uso.

Ejemplo 1: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-110.

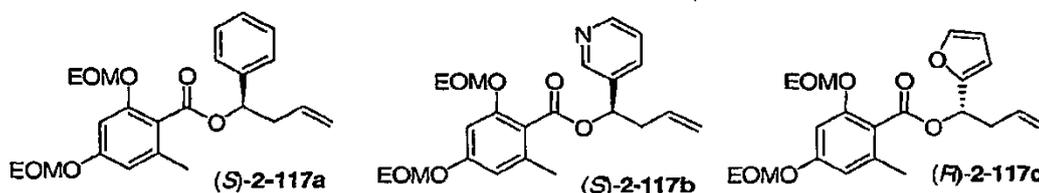
Como se ilustra en el Esquema 16, se trató una disolución del ácido 2-95A o 2-95b (1,0 equiv), alcohol homoalílico (1,0 equiv) y tris-(3-cloro fenil)fosfina (2,0 equiv) en tolueno anhidro (0,05 M) a temperatura ambiente con PS-DEAD (2,5 equiv, 1,3 mmol g⁻¹). Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se filtró sobre sílice y se lavó con hexano/EtOAc (10/1, 100 ml) y hexano/EtOAc (3/1, 100 ml). La mezcla 3/1 se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2-115 (60-80%). Sin purificación adicional, el compuesto 2-115 (1,0 equiv) y yoduro de tetrabutilamonio (cantidad catalítica) se disolvieron en DMF (0,15 M) y se trataron con diisopropilamina (4,0 equiv) y (cloro metil)etil éter (4,0 equiv). Después de agitar durante la noche a 80°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con disolución saturada de NH₄Cl. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar los compuestos 2-110 (80-90%). Usando este método, se prepararon una diversidad de compuestos 2-110.



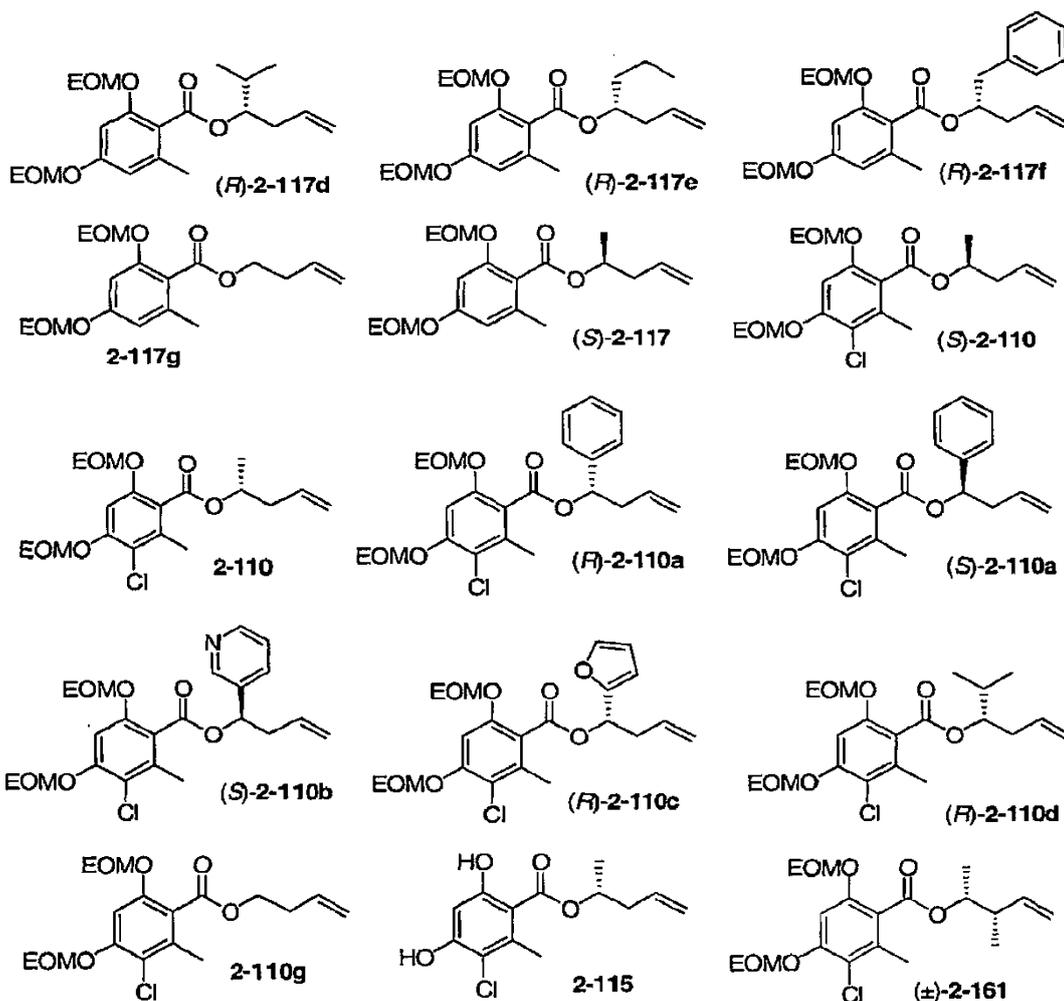
(R)-2-217d

¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 7,04 (s, 1H), 5,89 (ddt, *J* = 17,0, 10,5, 7,0 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,22-5,06 (m, 3H), 3,79 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,72 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,48-2,44 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,01 (qd, *J* = 12,4, 7,0 Hz, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,02 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,01 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 167,3, 154,0, 152,9, 134,8, 134,1, 120,4, 117,5, 117,1, 101,5, 93,9, 93,4, 79,0, 64,6, 64,3, 35,6, 30,8, 18,4, 17,6, 17,5, 15,0 (x 2); HRMS (ESI-TOF) *m/z* 437,1574 ([M+Na⁺], C₂₁H₃₁O₆ClNa requiere 437,1701).

Se prepararon los siguientes ejemplos no limitativos de los compuestos 2-217.



45



5

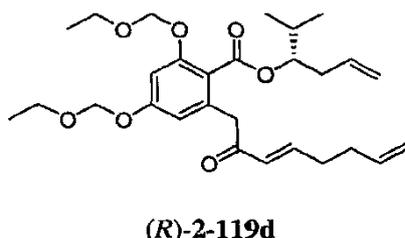
Ejemplo 2: Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 2-118, 2-119 y 2-140,

Como se ilustra en el Esquema 16, se trató una disolución del compuesto 2-110 o 2-117 (1,0 equiv) en THF anhidro (0,2 M) a -78°C con LDA recién preparada (2,0 equiv). Inmediatamente después, se añadió la amida de Weinreb α,β -insaturada (S. V. Ley y I. R. Baxendale, *Nat. Rev. Drug Discov.*, 1:573 (2002)) a la disolución enfriada (1,0 equiv). La mezcla resultante se agitó luego durante 10 min a -78°C y se inactivó por adición de resina Amberlite® (20 equiv). Tras calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró en una almohadilla de sílice y se lavó con EtOAc. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto deseado 2-118 o 2-119. Este compuesto se usó directamente en la reacción de metatesis sin ninguna purificación adicional. Cuando X = H, se observó 20% del correspondiente compuesto de 1,4-adición y se purificó una fracción de la mezcla para caracterización de los compuestos 2-118/2-119 y 2-140 (SiO_2 , 0-20% gradiente de EtOAc/ciclohexano). A continuación se exponen los ejemplos ilustrativos de los compuestos 2-118/2-119 y 2-140; su caracterización aparece respectivamente en el texto debajo de cada figura.

10

15

Compuesto ilustrativo 2-119:

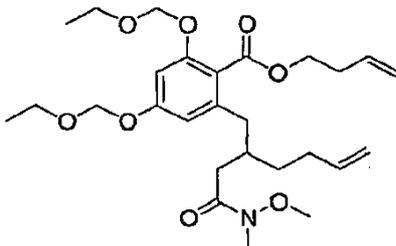


^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 6,91 (dt, $J = 15,8, 6,7$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,91-5,77 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 5,15-5,00 (m, 5H), 3,87 (s, 2H), 3,73 (q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,35-2,29 (m, 2H), 2,25-2,20 (m, 2H), 2,00-1,92 (m, 1H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H), 1,00

20

(d, $J = 2,3$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 3,0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 196,3, 167,6, 159,0, 156,2, 147,1, 137,0, 135,0, 134,4, 129,5, 118,7, 117,2, 115,5, 111,0, 102,3, 93,3, 93,0, 78,8, 64,4, 64,3, 45,4, 35,8, 32,0, 31,7, 30,8, 18,5, 17,4, 15,0 (x 2); HRMS (ESI-TOF) m/z 511,2521 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_7\text{Na}$ requiere 511,2666).

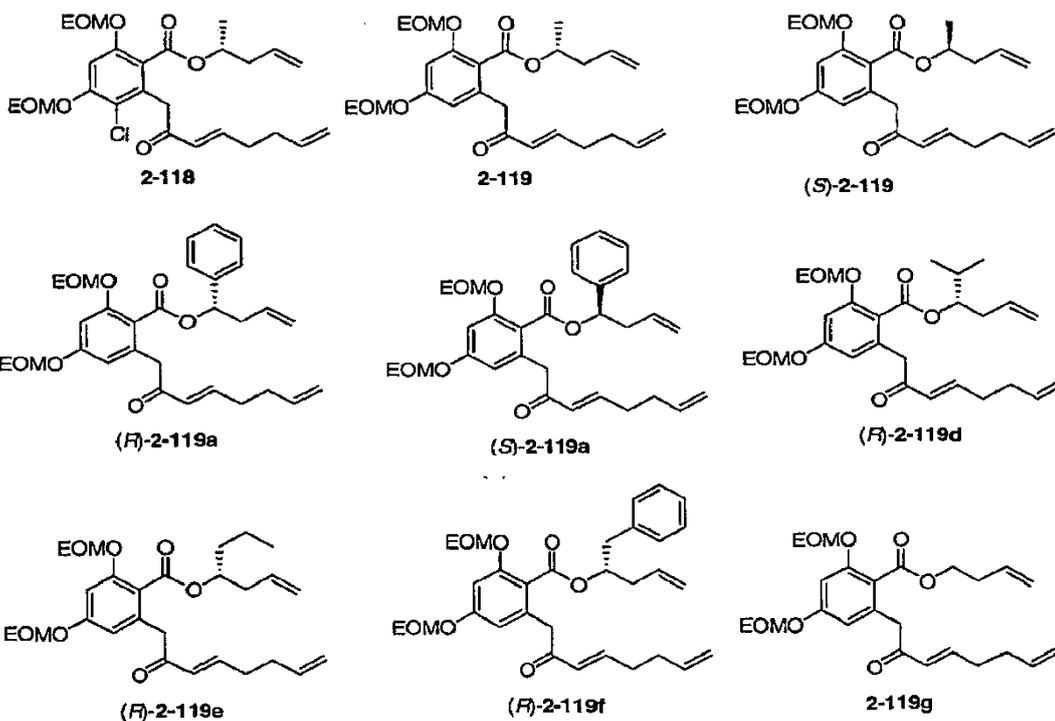
Compuesto ilustrativo 2-140:



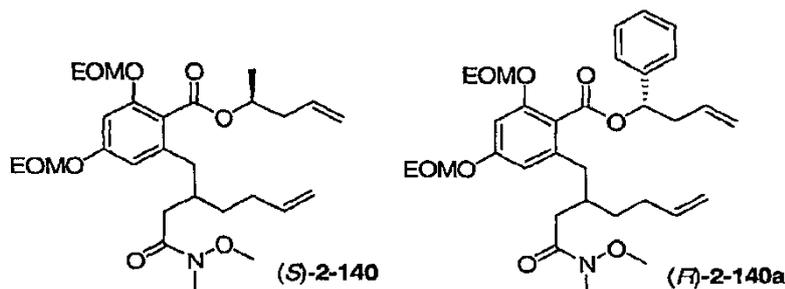
5

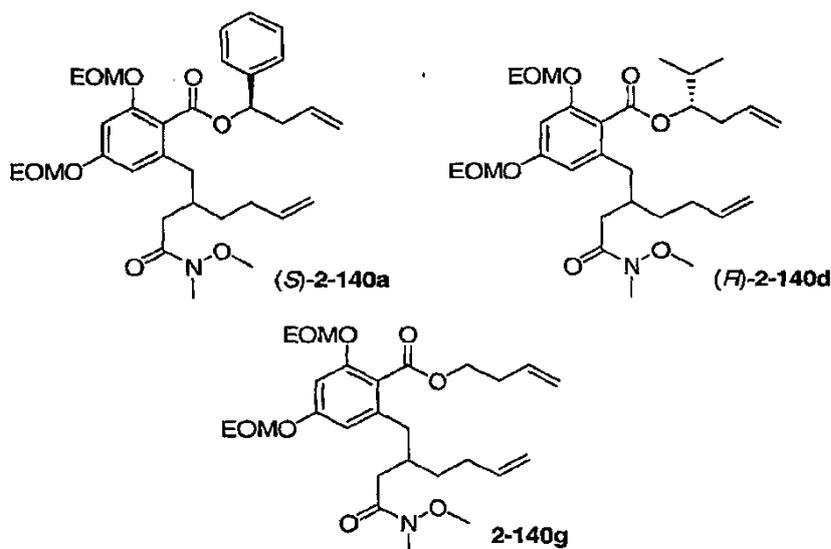
^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 6,72 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,89-5,71 (m, 2H), 5,20-5,16 (m, 4H), 5,12-4,90 (m, 4H), 4,33 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,69 (2 x q, $J = 7,0$ Hz, 4H), 3,57 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 4H), 2,32 (m, 2H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,01 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H); HRMS (ESI-TOF) m/z 508,2873 ($[\text{M}+\text{H}^+]$, $\text{C}_{27}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{N}$ requiere 508,2905).

10 Usando el procedimiento anterior, se prepararon los siguiente siguientes ejemplos no limitativos de los compuestos 2-118/2-119 que se muestran a continuación.



15 Los siguiente ejemplos no limitativos de los compuestos 2-140 se prepararon de acuerdo con el procedimiento descrito aquí.

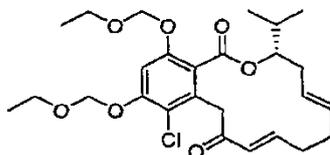




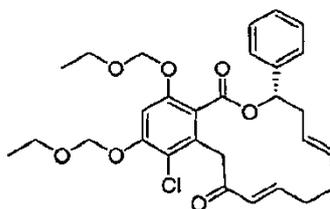
Ejemplo 3: Procedimiento general para la reacción de metatesis.

5 Como se ilustra en el Esquema 16, se trató una disolución de 2-118 o 2-119 bruto (o una mezcla 2-118/2-119 y 2-140 cuando X = Cl), en tolueno anhidro (2 mM) con catalizador de segunda generación de Grubbs (0,10 equiv) y se calentó a 80°C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se filtró con un lecho de SiO₂, se lavó con CH₂Cl₂ seguido de una mezcla de EtOAc/ciclohexano 1/1 y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 0-25% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó los compuestos 2-112 o 2-120 o 2-140 (60-85% en dos etapas). A continuación se exponen los ejemplos ilustrativos de los compuestos 2-112 o 2-120 y 2-140; su caracterización aparece respectivamente en el texto debajo de cada figura.

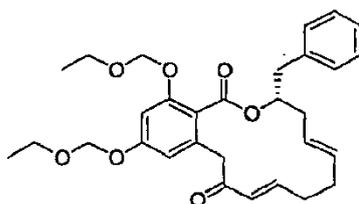
Compuestos ilustrativos 2-112/2-120:



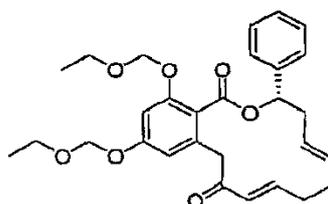
15 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 7,14 (s, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,33-5,17 (m, 6H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,21 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,79-3,67 (m, 4H), 2,33-2,17 (m, 5H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 5,8 Hz, 6H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 195,7, 167,1, 154,7, 154,4, 147,4, 133,7, 131,2, 128,8, 128,4, 119,7, 118,0, 102,7, 93,9, 93,5, 80,0, 64,8, 64,5, 44,1, 32,3, 31,2, 30,7, 30,6, 18,3, 17,2, 15,0, 14,9; HRMS (ESI) m/z 517,1844 ([M+Na⁺], C₂₆H₃₅O₇ClNa requiere 517,1964); [α]_D²⁵ +21,3 (c 1,00, CHCl₃).



20 ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 5,98 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,44-5,30 (m, 4H), 5,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,05 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,90 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 195,7, 166,7, 154,8, 154,2, 147,3, 140,7, 133,3, 132,1, 128,5, 128,3 (x 2), 128,2, 127,9, 127,7, 126,7 (x 2), 120,1, 118,1, 102,9, 93,9, 93,4, 77,4, 64,8, 64,4, 44,5, 40,5, 30,7, 15,0, 14,9; HRMS (ESI) m/z 551,1807 ([M+Na⁺], C₂₉H₃₃O₇ClNa requiere 551,1680); [α]_D²⁵ -40,4 (c 0,79, CHCl₃).

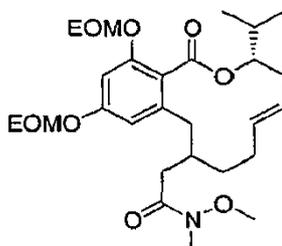


- 5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,39-7,33 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,02 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,35-5,29 (m, 2H), 5,27-5,20 (m, 5H), 4,16 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 4H), 3,52 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,37 (dd, $J = 13,4, 4,1$ Hz, 1H), 2,78 (dd, $J = 13,5, 9,4$ Hz, 1H), 2,37-2,12 (m, 5H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,24 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 197,6, 167,8, 159,2, 156,5, 149,0, 137,3, 135,5, 131,8, 129,9, 129,5 (x 2), 128,6 (x 2), 128,4, 126,7, 118,1, 109,9, 102,3, 93,5, 93,1, 75,8, 64,6, 64,4, 44,4, 41,0, 36,2, 31,0, 30,6, 15,0 (x 2); HRMS (ESI) m/z 531,2350 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$ requiere 531,2359); $[\alpha]_D^{25}$ -24,1 (c 0,33, CHCl_3).

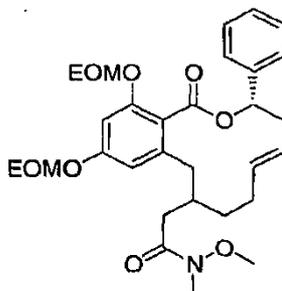


- 10 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,56-7,54 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,78 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,98 (dd, $J = 11,7, 2,4$ Hz, 1H), 5,53-5,51 (m, 2H), 5,20 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 5,17 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 5,07 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 197,6, 167,4, 159,3, 156,6, 149,0, 140,8, 135,6, 132,2, 129,9, 128,5, 128,2 (x 2), 127,9, 126,9 (x 2), 117,9, 109,9, 102,3, 93,2, 93,0, 76,6, 64,4, 64,3, 44,4, 40,5, 31,0, 30,6, 15,0, 14,9; HRMS (ESI) m/z 517,2062 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$ requiere 517,2197). $[\alpha]_D^{25}$ -108,3 (c 1,00, CHCl_3).

Compuestos ilustrativos 2-121:



- 20 Mezcla de 4 diastereoisómeros: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 6,77 (s, 1H), 6,52 (s, 0,5H), 6,46 (s, 0,5H), 5,59-5,37 (m, 2H), 5,21-5,18 (m, 4H), 5,09-4,92 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 3H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 3H), 2,65-2,47 (m, 3H), 2,29-2,04 (m, 6H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 6H), 1,06-0,96 (m, 6H); HRMS (ESI-TOF) m/z 544,2907 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{NNa}$ requiere 544,2881).

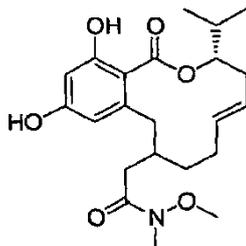


- 25 Mezcla de 4 diastereoisómeros: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,51-7,42 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,60-6,49 (m, 1H), 6,45-6,31 (m, 1H), 5,73-5,39 (m, 2H), 5,23-5,00 (m, 4H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,56-3,34 (m, 6H), 3,19-3,09 (m, 3H), 2,66-2,08 (m, 8H), 1,31-1,19 (m, 5H), 1,10-1,04 (m, 3H); HRMS (ESI-TOF) m/z 578,2715 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{NNa}$ requiere 578,2724).

Ejemplo 4: Procedimiento general para la desprotección de EOM para generar los compuestos desprotegidos -2-121 y 2-85.

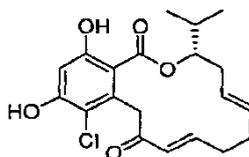
Como se ilustra en el Esquema 17 para los compuestos 2-103/2-85, a una disolución del correspondiente compuesto 2-120/2-112 o 2-121 (1,0 equiv) en MeOH (0,03 M) se le añadió PS-TsOH (10,0 equiv, 3,2 mmol/g) y la suspensión se agitó a 40°C durante 1 a 4 h. La mezcla de reacción se filtró y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (SiO₂, 0-20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el correspondiente compuesto desprotegido -2-121 o el compuesto 2-103/2-85. (>90%). A continuación se exponen los ejemplos ilustrativos de los compuestos desprotegidos -2-121 y de 2-103/2-85; su caracterización aparece respectivamente en el texto debajo de cada figura.

10 Compuesto ilustrativo desprotegido-2-121:

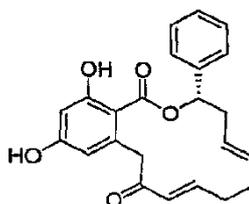


15 Mezcla de 4 diastereoisómeros: ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 11,54 (s, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,01 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 6H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 6H); HRMS (ESI-TOF) *m/z* 428,2109 ([M+Na⁺], C₂₂H₃₁O₆NNa requiere 428,2044).

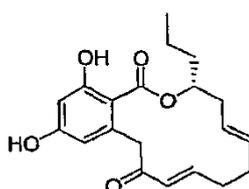
Compuestos ilustrativos 2-103/2-85:



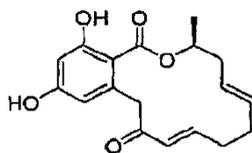
20 ¹H RMN (C₆D₆, 400 MHz, 25°C) δ 12,31 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,82 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (C₆D₆, 100 MHz, 25°C) δ 193,7, 164,2, 156,8, 145,8, 137,2, 131,8, 129,3, 126,3, 115,3, 107,9, 103,6, 82,1, 46,4, 33,3, 30,9, 30,7, 28,8, 20,1, 18,5, 18,3; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 401,1170 ([M+Na⁺], C₂₀H₂₃ClO₅Na requiere 401,1126); [α]_D²⁵ -35,6 (c 0,52, CHCl₃).



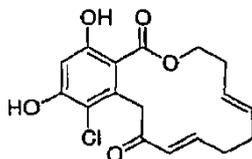
25 ¹H RMN (C₆D₆, 400 MHz, 25°C) δ 12,0 (bs, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 6,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,40 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H); ¹³C RMN (C₆D₆, 100 MHz, 25°C) δ 196,5, 169,6, 166,1, 161,3, 146,0, 140,5, 138,8, 132,1, 130,0, 128,6 (x 2), 127,3, 126,6 (x 2), 126,3, 112,2, 105,9, 103,0, 77,1, 48,6, 38,4, 30,9, 30,3; HRMS (ESI) *m/z* 401,1271 ([M+Na⁺], C₂₃H₂₂O₅Na requiere 401,1359); [α]_D²⁵ -10,3 (c 0,25, CHCl₃).



¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 12,43 (s, 1H), 6,74 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,12-5,00 (m, 2H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,61-1,56 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 0,90 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 197,5, 169,9, 165,6, 160,6, 147,5, 140,2, 131,9, 129,5, 127,0, 112,8, 106,1, 102,9, 76,2, 48,7, 35,7, 34,3, 31,1, 29,7, 19,4, 13,8; HRMS (ESI-TOF) *m/z* 367,1330 ([M+Na⁺], C₂₀H₂₄O₅Na requiere 367,1521); [α]_D²⁵ +21,6 (c 0,36, CHCl₃).



¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, 25°C) δ 6,78-6,71 (m, 1H), 6,29 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,37-5,23 (m, 3H), 4,01 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 5H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz, 25°C) δ 198,5, 169,8, 164,2, 162,3, 148,4, 139,1, 131,6, 129,6, 127,3, 111,7, 101,7, 72,0, 47,7, 36,8, 30,8, 30,7, 17,4, (1 el carbono cuaternario no es visible); HRMS (ESI) *m/z* 339,1141 ([M+Na], C₁₈H₂₀O₅Na requiere 339,1203). [α]_D²⁵ -45,1 (c 0,27, CHCl₃).

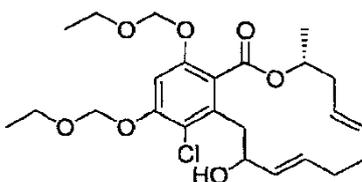


¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz, 25°C) δ 6,74-6,68 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,31-5,25 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 4H); ¹³C RMN (CD₃OD, 100 MHz, 25°C) δ 196,9, 170,1, 161,9, 158,1, 147,8, 135,9, 130,9, 130,2, 129,9, 115,2, 107,3, 102,4, 65,9, 46,2, 31,3, 30,9, 30,5; HRMS (ESI) *m/z* 337,0797 ([M+H⁺], C₁₇H₁₈O₅Cl requiere 337,0837).

Ejemplo 5: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-141.

Como se describe en el Esquema 17, a una disolución del correspondiente compuesto 2-120/2-112 (1,0 equiv) en MeOH (0,03 M) a 0°C se le añadió resina BER (Borohidruro en Amberlite[®], 1,0 equiv, 2,5 mmol g⁻¹) y la reacción se agitó durante 12 h. La reacción luego se filtró y concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida SiO₂, 0-20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó 2-141 (-60%) como una mezcla de dos diastereoisómeros (1:1). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-141; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-141:



¹H RMN (CD₃Cl, 400 MHz) δ 7,05 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 2H), 5,54-5,53 (m, 2H), 5,49-5,35 (m, 6H), 5,31-5,28 (m, 4H), 5,24-5,16 (m, 4H), 5,13-5,08 (m, 1H, 35'), 4,68 (m, 1H, 35'), 4,56 (m, 1H, 35), 3,81-3,69 (m, 8H), 3,25 (dd, *J* = 13,9, 8,0 Hz, 1H, 35), 3,19 (dd, *J* = 13,7, 4,8 Hz, 1H, 35'), 3,11 (dd, *J* = 13,5, 10,1 Hz, 1H, 35'), 2,90 (dd, *J* = 13,9, 5,12 Hz, 1H, 35), 2,35 (m, 9H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 2,9 Hz, 3H, 35), 1,37 (d, *J* = 3,2 Hz, 3H, 35'), 1,24 (2 x q, *J* = 6,9 y 5,0 Hz, 12H, 35 + 35'); HRMS (ESI) *m/z* 491,1729 ([M+Na⁺], C₂₄H₃₃ClO₇Na requiere 491,1807).

Ejemplo 6: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-142.

Como se ilustra en el Esquema 17, a una disolución del correspondiente compuesto 2-141 (1,0 equiv) en MeOH (0,02 M) se le añadió PS-TsOH (10,0 equiv, 3,2 mmol g⁻¹) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (SiO₂, 25% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó 2-142 (~90%) como una mezcla de dos diastereoisómeros (1:1). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-142; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

40

Compuesto ilustrativo 2-142:

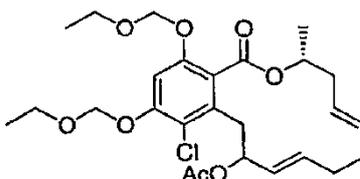


^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz) δ 12,30 (s, 2H), 11,43 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,00 (bdd, $J = 6,4, 6,2$ Hz, 1H), 5,97 (bdd, $J = 6,4, 6,2$ Hz, 1H), 5,97 (bd, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,77 (bd, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,57-5,48 (m, 4H), 5,18-5,14 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,02 (dd, $J = 16,1, 10,5$ Hz, 1H), 2,41-2,09 (m, 12H), 1,11 (d, $J = 6,2$ Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z 375,1029 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{Na}$ requiere 375,0970).

Ejemplo 7: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-143.

Como se ilustra en el Esquema 17, a una disolución del correspondiente compuesto 2-141 (1,0 equiv) en DMF (0,02 M) se le añadieron Ac_2O (1,2 equiv), morfolinometil poliestireno (1,2 equiv, $3,2 \text{ mmol g}^{-1}$) y DMAP (0,05 equiv) a 23°C , y la mezcla se agitó durante 30 min, seguida de TLC hasta consumir el material de partida. Luego, la resina se filtró y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La purificación por PTLC preparativa (SiO_2 , 20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el correspondiente compuesto 2-143 (~80%) como una mezcla de dos diastereoisómeros 1:1. A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-143; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

15 Compuesto ilustrativo 2-143:

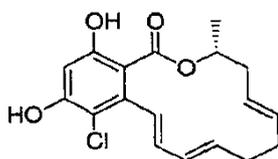


^1H RMN (CD_3Cl , 400 MHz) δ 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,86 (dd, $J = 15,0, 6,9$ Hz, 1H), 5,67 (dd, $J = 12,4, 6,2$ Hz, 1H), 5,60-5,54 (m, 4H), 5,48 (dd, $J = 7,2, 7,2$ Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 3H), 5,32-5,30 (m, 4H), 5,28-5,23 (m, 2H), 5,21 (dd, $J = 11,0, 6,7$ Hz, 2H), 5,17 (dd, $J = 11,8, 6,9$ Hz, 2H), 3,81-3,69 (m, 8H), 3,43 (dd, $J = 14,2, 7,5$ Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,85 (dd, $J = 13,9, 5,4$ Hz, 1H), 2,30-2,17 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,95-2,00 (m, 4H), 1,39 (2 x d, $J = 5,6$ Hz, 6H), 1,24 (m, 12H); HRMS (ESI) m/z 533,1864 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClO}_8\text{Na}$ requiere 533,1913).

Ejemplo 8: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-144.

Como se ilustra en el Esquema 17, a una disolución del correspondiente compuesto 2-143 (1,0 equiv) en MeOH (0,02 M) se le añadió PS-TsOH (10,0 equiv, $3,2 \text{ mmol/g}$) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por PTLC (SiO_2 , 20% EtOAc/ciclohexano) proporcionó los compuestos 2-144 (~60% de rendimiento). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-144; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-144:



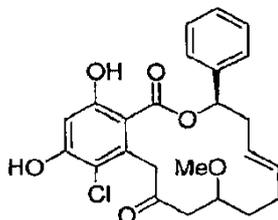
30 Mezcla de diastereoisómeros 2:1: ^1H RMN (CD_3Cl , 400 MHz) δ 12,6 (s, 1H), 12,12 (s, 0,5H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 0,5H), 6,66 (s, 1H), 6,64 (s, 0,5H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 3H), 5,47-5,33 (m, 4,5H), 2,60-2,53 (m, 1,5H), 2,26-2,02 (m, 7,5H), 1,44 (d, $J = 6,2$ Hz, 1,5H), 1,43 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 357,0898 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_4\text{Na}$ requiere 357,0864).

Ejemplo 9: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-145.

35 Como se describe en el Esquema 18, a una disolución del correspondiente compuesto 2-85 (1,0 equiv) en metanol (0,03 M) se le añadió resina de ácido sulfámico (10,0 equiv) y la suspensión se agitó durante 15 h a 40°C . La reacción luego se filtró, la resina se lavó varias veces con CH_2Cl_2 . La concentración a presión reducida seguida de purificación en PTLC (Hexano/EtOAc: 1/1) proporcionó los compuestos deseados 2-145 como una mezcla de

diastereoisómeros (2:1). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-145; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-145:

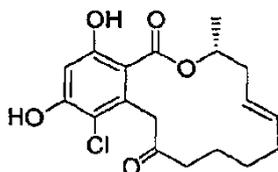


5 ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 12,28 (s, 0,4H), 11,91 (s, 0,6H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,58 (bs, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,76 (d, $J = 17,5$ Hz, 0,6H), 4,02 (d, $J = 17,0$ Hz, 0,4H), 4,18 (d, $J = 18,1$ Hz, 0,6H), 4,09 (d, $J = 17,0$ Hz, 0,4H), 3,87 (bs, 0,4H), 3,81 (bs, 0,6H), 3,15 (s, 1,8H), 3,12 (s, 1,2H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H) ; HRMS (ESI-TOF) m/z 467,1366 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{ClNa}$ requiere 467,1232).

10 Ejemplo 10: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-146.

Como se ilustra en el Esquema 19, a una disolución del correspondiente compuesto 2-103/2-85 (1,0 equiv) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ 10/1 (0,08 M) se le añadió cianoborohidruro de (poliestirilmetil)trimetilamonio (2,0 equiv, $3,5 \text{ mmol g}^{-1}$) a 23°C, y la reacción se vigiló por TLC hasta que se había consumido el material de partida (4 h). Luego, la resina se filtró y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La purificación por PTLC (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó los compuestos 2-146 (50-60%). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-146; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 15:

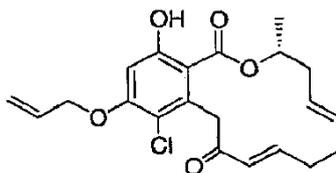


20 ^1H RMN (CD_3Cl , 400 MHz) δ 11,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,49 (ddt, $J = 6,1, 3,5, 2,9$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 3H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,41 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 375,1050 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{Na}$ requiere 375,0970).

Ejemplo 11: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-147.

Como se ilustra en el Esquema 19, a una disolución del correspondiente compuesto 2-103/2-85 (1,0 equiv), en THF (0,05 M) se le añadieron en un modo secuencial el correspondiente alcohol (2,0 equiv), trifenilfosfina (2,0 equiv) y etoxicarbonilazocarboximetil poliestireno (2,0 equiv, $1,3 \text{ mmol g}^{-1}$). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas y luego la resina se filtró, y los filtrados se purificaron directamente por PTLC (SiO_2 , 10% EtOAc/ciclohexano) para dar una mezcla del compuesto 2-147 junto con el producto alilado (78%). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-147; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

30 Compuesto ilustrativo 2-147:

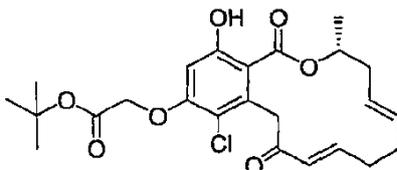


35 Mezcla con el correspondiente compuesto alilado (1:1): ^1H RMN (CD_3Cl , 400 MHz) δ 11,83 (s, 1H), 6,82 (ddd, $J = 15,7, 8,2, 4,6$ Hz, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09-5,98 (m, 3H), 5,82 (d, $J = 15,7$ Hz, 1H), 5,46-5,16 (m, 8H), 4,57-4,54 (m, 3H), 4,51-4,49 (m, 3H), 4,19 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,78 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,51 (d, $J = 14,2$ Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,38-2,05 (m, 11H), 1,42 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H); compuesto mono-alilado HRMS (ESI) m/z 413,1103 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{Na}$ requiere 413,1132); compuesto bis-alilado HRMS (ESI) m/z 453,1422 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClO}_5\text{Na}$ requiere 453,1449).

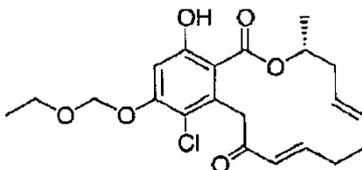
Ejemplo 12: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-148.

- 5 Como se ilustra en el Esquema 19, a una disolución del correspondiente compuesto 2-103/2-85 (1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (0,05 M) se le añadió TBD-metil poliestireno (2,0 equiv, $2,9 \text{ mmol g}^{-1}$) y el correspondiente bromuro o cloruro de alquilo ($\text{BrCH}_2\text{COO}^t\text{Bu}$, EOMCl) (0,9 equiv) a 23°C y la mezcla se agitó durante 3 h. La resina luego se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida. La purificación por PTLC (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó el correspondiente compuesto 2-148 (90%). A continuación se exponen ejemplos ilustrativos del compuesto 2-148; sus datos de caracterización se presentan respectivamente en el texto debajo de cada figura.

Compuestos ilustrativos 2-148:



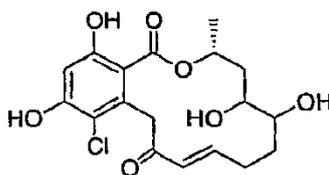
- 10 ^1H RMN (CD_3Cl , 400 MHz) δ 11,84 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,26 (ddd, $J = 15,0, 9,1, 4,8$ Hz, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 487,1498 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClO}_7\text{Na}$ requiere 487,1494).



- 15 ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,76 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (dt, $J = 14,9, 7,3$ Hz, 1H), 5,77 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,30-5,19 (m, 2H), 4,34 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 18,1$ Hz, 1H), 3,80 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,27 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z ($[\text{M}+\text{Na}]$, $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{ClNa}$ requiere 431,1237).

Ejemplo 13: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-149.

- 20 Como se ilustra en el Esquema 19, a una disolución del compuesto 2-103/2-85 (1,0 equiv) en acetona/ H_2O 10/1 (0,05 M) se le añadió OsO_4 (0,1 equiv) seguido de NMO (1,0 equiv) a 23°C , y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla bruta se filtró a través de un tapón de sílice, se concentró y se purificó por PTLC (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) para dar 2-149 (>70%) como una mezcla de dos diastereoisómeros. A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-149; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.
- 25 Compuesto ilustrativo 2-149:

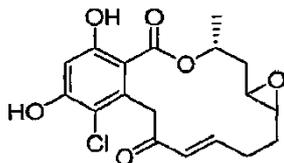


- 30 ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,19 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,04 (d, $J = 15,6$ Hz, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,46 (d, $J = 17,7$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,08-2,98 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,44 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H); HRMS (ESI) m/z 407,1031 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_7\text{Na}$ requiere 407,0868).

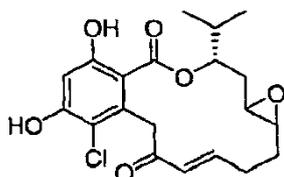
Ejemplo 14: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-150.

- 35 Como se ilustra en el Esquema 19, a una disolución del compuesto 2-103/2-85 (1,0 equiv) en CH_3CN (0,03 M) a 0°C se le añadió DMDO recién preparado (1,2 equiv, 0,04 M en acetona) y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de evaporar los disolventes a presión reducida, la purificación por PTLC (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó los epóxidos 2-150 (>90%) como una mezcla de dos diastereoisómeros. A continuación se exponen ejemplos ilustrativos del compuesto 2-150; sus datos de caracterización se presentan respectivamente en el texto debajo de cada figura.

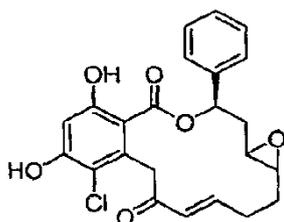
Compuestos ilustrativos 2-150:



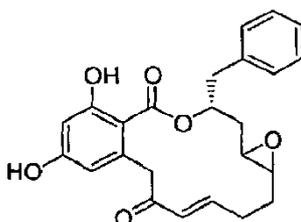
5 ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11,84 (s, 2H), 6,94-6,82 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,23 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 6,11 (dd, $J = 13,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,39 (tdd, $J = 7,5, 3,2, 2,7$ Hz, 1H), 5,32 (m, 1H), 4,53 (d, $J = 17,7$ Hz, 2H), 4,27 (d, $J = 17,7$ Hz, 2H), 2,79-2,76 (m, 1H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,47-2,24 (m, 8H), 2,13-2,08 (m, 1H), 2,05-2,03 (m, 1H), 1,91 (dd, $J = 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 1,87 (dd, $J = 4,3, 4,3$ Hz, 1H), 1,51 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,35 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 389,0724 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_6\text{Na}$ requiere 389,0762).



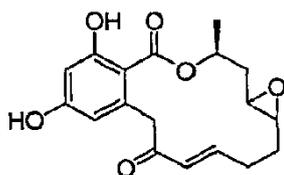
10 ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,56 (2 x s, 2H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,20 (m, 3H), 6,06 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,11 (bs, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,46 (2 x d, $J = 18,1$ Hz, 2H), 4,20 (2 x d, $J = 18,1$ Hz, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 4H), 2,38-2,35 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,91-0,88 (m, 3H), 0,86-0,84 (m, 3H); HRMS (ESI) m/z 417,1128 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{ClNa}$ requiere 417,1075).



15 ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,80 (2 x s, 2H), 7,43-7,18 (m, 10H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,30 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,15-6,10 (m, 1H), 6,03 (d, $J = 11,1$ Hz, 1H), 4,84 (2 x d, $J = 18,1$ Hz, 2H), 4,41 (2 x d, $J = 17,6$ Hz, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,41-2,27 (m, 8H), 1,83-1,76 (m, 4H); HRMS (ESI) m/z 451,1028 ($[\text{M}+\text{Na}]$, $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{ClNa}$ requiere 451,0919).



20 Isómero mayor: ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,94 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,11 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,43 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,56 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 13,7, 6,0$ Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 13,7, 7,9$ Hz, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,70-2,28 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 2H); HRMS (ESI) m/z 431,1578 ($[\text{M}+\text{Na}]$, $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$ requiere 431,1465).



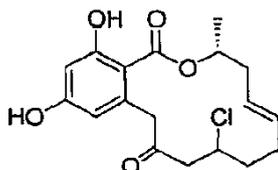
25 ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,98 (s, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,77 (m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); otro isómero: ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,67 (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,37 (bs, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H),

2,74 (m, 2H), 2,57-2,20 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 355,1249 ($[M+Na]^+$, $C_{18}H_{20}O_6Na$ requiere 355,1152).

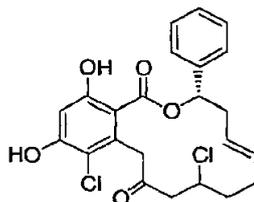
Ejemplo 15: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-151.

- 5 Como se ilustra en el Esquema 20, a una disolución del compuesto 2-120 (1,0 equiv) en dioxano (0,05 M) a 23°C se le añadió HCl_{conc} (20 equiv), y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de ese tiempo, la reacción se filtró a través de un tapón de gel de sílice, los disolventes se evaporaron a presión reducida y se purificaron por PTLC (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) para dar el compuesto 2-151 (>75%) como una mezcla de dos diastereoisómeros. A continuación se exponen ejemplos ilustrativos del compuesto 2-151; sus datos de caracterización se presentan respectivamente en el texto debajo de cada figura.

- 10 Compuestos ilustrativos 2-151:



- 15 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 12,11 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 5,59-5,51 (m, 3H), 5,40-5,32 (m, 3H), 4,54 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,45 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,28 (dd, $J = 18,5$, 9,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 13,7$, 6,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 13,4$, 4,6 Hz, 1H), 2,76 (dd, $J = 19,0$, 6,2 Hz, 1H), 2,62 (ddd, $J = 15,5$, 8,8, 4,0 Hz, 1H), 2,54 (ddd, $J = 15,3$, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,25-2,13 (m, 4H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,42 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,40 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 375,0928 ($[M+Na]^+$, $C_{18}H_{21}ClO_5Na$ requiere 375,0970).



- 20 1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz, 25°C) δ 11,76 (s, 0,5H), 11,36 (s, 0,5H), 7,40-7,29 (m, 5H), 6,65 (s, 0,5H), 6,62 (s, 0,5H), 6,18 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,14 (s, 0,5H), 6,12 (s, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 4,93 (d, $J = 18,1$ Hz, 0,5H), 4,80 (d, $J = 17,1$ Hz, 0,5H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,38 (d, $J = 18,1$ Hz, 0,5H), 4,18 (d, $J = 17,1$ Hz, 0,5H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,10 (dd, $J = 18,4$, 3,8 Hz, 0,5H), 2,84-2,68 (m, 2,5H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H); HRMS (ESI-TOF) m/z 471,0754 ($[M+Na]^+$, $C_{23}H_{22}O_5Cl_2Na$ requiere 471,0737).

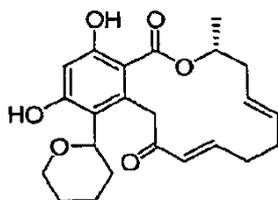
- 25 Ejemplo 16: Procedimiento general para la eliminación de β -Cl de los compuestos 2-151,

Como se ilustra en el Esquema 20, a una disolución del compuesto 2-151 (95 mg, 270 μ mol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 23°C se le añadió PS-TBD (51 mg, 2,6 mmol/g), y la mezcla se agitó durante 8 horas. Después de ese tiempo, la reacción se filtró, los disolventes se evaporaron a presión reducida y se purificaron por cromatografía rápida (SiO_2 , 0-30% gradiente EtOAc/ciclohexano) para dar 2-103 (X = Cl, R = Me) (84 mg, 98%).

- 30 Ejemplo 17: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-153.

- 35 Como se ilustra en el Esquema 20, a una disolución del compuesto 2-103 (X = Cl, R = Me) (12,9 mg, 40,8 μ mol) en CH_2Cl_2 (1 ml) a 23°C se le añadieron DHP (3,7 μ l, 40,8 μ mol) y PS-TsOH (12,7 mg, 40,8 μ mol, 3,2 mmol/g), y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después de ese tiempo, la reacción se filtró y los disolventes se evaporaron a presión reducida. La purificación por PTLC preparativa (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó 2-153 (13,8 mg, 85%) como una mezcla de dos diastereoisómeros. A continuación se expone un ejemplo ilustrativo de los compuestos 2-153; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-153:

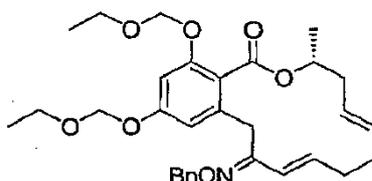


^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 12,33 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 6,67, (m, 2H), 6,28 (2 x s, 2H), 5,83 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 5,35-5,30 (m, 3H), 5,27-5,22 (m, 3H), 5,06 (bd, $J = 8,2$ Hz, 2H), 4,10 (d, $J = 17,5$ Hz, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,65 (d, $J = 17,7$ Hz, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 3H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,24-1,56 (m, 12H), 1,31 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,28 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 423,1778 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{Na}$ requiere 423,1778,

Ejemplo 18: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-154.

Como se ilustra en el Esquema 20, a una disolución del correspondiente compuesto 2-120 (1,0 equiv) en piridina/AcOH (5/1, 0,03 M) se le añadió la correspondiente hidroxilamina (5,0 equiv) y la mezcla se calentó hasta 40°C . Después de agitar durante la noche, los disolventes se evaporaron a presión reducida con SiO_2 . La elución del compuesto durante un trayecto corto de SiO_2 con una mezcla de 30% EtOAc/ciclohexano proporcionó, después de la evaporación, 2-154 (~99%) como una mezcla de dos diastereoisómeros cis/trans). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-154; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-154:

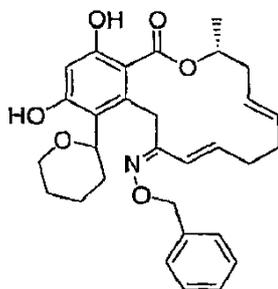


^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,50-7,25 (m, 10H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,24-6,11 (m, 2H), 6,11-6,05 (m, 2H), 5,45-5,38 (m, 4H), 5,34-5,31 (m, 14 H), 4,50 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 3,38-3,65 (m, 8H), 3,60 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,54 (d, $J = 17,1$ Hz, 1H), 3,24 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 4H), 2,17-2,21 (m, 2H), 2,04-2,11 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,49 (d, $J = 6,4$ Hz, 6H), 1,20-1,32 (m, 12H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz) δ 168,02, 167,85, 159,08, 158,83, 157,23, 155,55, 155,36, 154,19, 140,75, 138,23, 138,19, 137,75, 136,93, 136,74, 132,32, 132,28, 128,34 (x 2), 128,31 (x 2), 128,18, 128,09 (x 2), 127,99 (x 2), 127,71, 127,63, 125,50, 118,82, 118,56, 118,34, 108,84, 108,50, 101,72, 101,68, 93,49, 93,44, 93,12 (x 2), 77,21, 76,02, 75,88, 71,18, 70,99, 64,47, 64,45, 64,33, 64,31, 39,99, 39,96, 34,87, 32,42, 32,31, 31,63, 31,09, 28,86, 20,25, 20,19, 15,04 (x 2), 14,98 (x 2); HRMS (ESI) m/z 560,2627 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{NO}_7\text{Na}$ requiere 560,2619,

Ejemplo 19: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-155.

Como se ilustra en el Esquema 20, a una disolución del compuesto 2-154 (1,0 equiv) en MeOH (0,02 M) se le añadió PS-TsOH (10,0 equiv, 3,2 mmol/g) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. El producto bruto se transfirió a la etapa siguiente sin purificación adicional. Por lo tanto, a una disolución en CH_2Cl_2 (0,02 M) de este bruto a 23°C se le añadieron DHP (1,0 equiv) y PS-TsOH (cat. 3,2 mmol/g) y la mezcla se agitó durante 5 horas. Después de ese tiempo, la mezcla se filtró, los disolventes se evaporaron a presión reducida y se purificaron por PTLC (SiO_2 , 30% EtOAc/ciclohexano) para dar dos diastereoisómeros diferentes 1:1 de 2-155 (-65%). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-155; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-155:

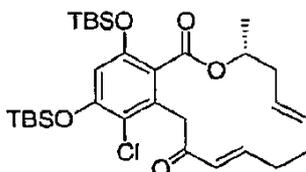


Diastereoisómeros menos polares: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 9,25 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 10H), 6,29 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,07-6,02 (m, 2H), 5,75 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,69 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,44-5,38 (m, 6H), 5,23 (s, 4H), 5,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,34-4,13 (m, 6H), 3,69-3,63 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 2,08-1,94 (m, 8H), 1,73-1,65 (m, 8H), 1,42 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,39 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 528,2562 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ requiere 528,2357, Diastereoisómeros más polares: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 11,61 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 6,62 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,15-6,07 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,04 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,30 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,84 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,66 (t, $J = 11,4$ Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,28-2,08 (m, 6H), 1,73-1,64 (m, 5H), 1,38 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 528,2494 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{NO}_6\text{Na}$ requiere 528,2357,

Ejemplo 20: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-128.

Como se ilustra en el Esquema 21, a una disolución de pochonin D (2-85, X = Cl y R = Me) (25 mg, 71,2 μ mol) en DMF (5 ml) se le añadieron TBSCl (53,6 mg, 356 μ mol) e imidazol (23,6 mg, 356 μ mol) y la mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía en columna (SiO₂ 0-30% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó después de la evaporación 2-128 (40 mg, 98%). A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-128; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-128:

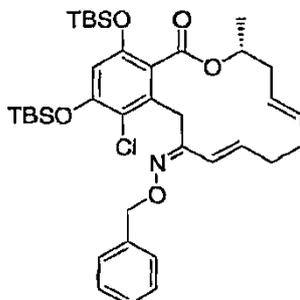


¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 6,71 (dt, *J* = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,81 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,04-5,03 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 3,57 (d, *J* = 17,4 Hz, 1H), 2,31-2,04 (m, 6H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,28-0,24 (m, 12H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 195,8, 166,8, 152,9, 151,7, 146,5, 132,7, 131,9, 128,6, 126,8, 122,8, 119,7, 110,7, 71,9, 45,6, 38,5, 30,9, 25,7 (x 4), 25,6 (x 4), 18,7, 18,3, - 4,1 (x 2), -4,4 (x 2); HRMS (ESI) *m/z* 601,2568 ([M+Na], C₃₀H₄₇ClO₅Si₂Na requiere 601,2543).

Ejemplo 21: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-157.

Como se ilustra en el Esquema 21, a una disolución del compuesto 2-128 (1,0 equiv) en piridina/AcOH (5/1, 250 μ l) se le añadió la correspondiente hidroxilamina (5,0 equiv) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de agitar durante la noche, los disolventes se evaporaron a presión reducida y la filtración en SiO₂ con una mezcla de 30% EtOAc/ciclohexano proporcionó, después de la evaporación, dos isómeros de 2-157 ~90%. A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-157; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-157:

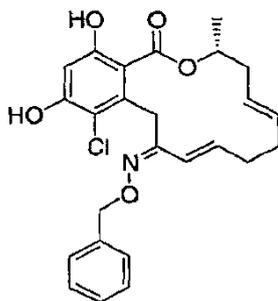


oxima cis ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,42 (bd, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,36 (bdd, *J* = 7,5, 6,9 Hz, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,52 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 2H), 5,16 (bs, 2H), 4,99-4,95 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 2,40-1,99 (m, 6H), 1,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,26 (s, 3H), 0,20 (s, 6H); oxima trans ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 7,44 (bd, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,37 (bdd, *J* = 7,6, 6,9 Hz, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,04-5,97 (m, 1H), 5,48 (bd, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 5,22 (bs, 2H), 5,00-4,95 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 2,39-2,02 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,27 (s, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).

Ejemplo 22: Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-158.

Como se describe en el Esquema 21, a una disolución del correspondiente compuesto 2-157 (1,0 equiv) en THF se le añadió TBAF (2,5 equiv, disolución 1M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Los disolventes se evaporaron a presión reducida y la filtración en SiO₂ con una mezcla de 30% EtOAc/ciclohexano proporcionó, después de la evaporación, los compuestos 2-158 con > 85% de rendimiento. A continuación se expone un ejemplo ilustrativo del compuesto 2-158; Sus datos de caracterización se exponen en el texto debajo de la figura.

Compuesto ilustrativo 2-158:



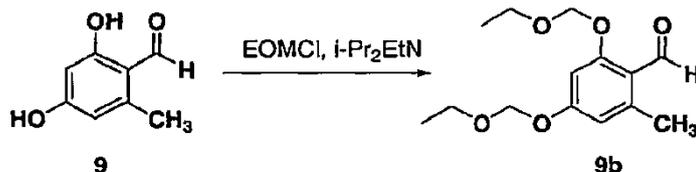
Cis: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 11,52 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 6,09-6,02 (m, 2H), 5,34-5,25 (m, 4H), 5,18-5,08 (m, 2H), 4,33 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,15 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 478,1372 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\text{Na}$ requiere 478,1392).

Trans: ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 11,73 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 6,06-5,98 (m, 2H), 5,43-5,24 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 0,98 (t, $J = 6,4$ Hz, 3H); HRMS (ESI) m/z 478,1522 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{ClNO}_5\text{Na}$ requiere 478,1392).

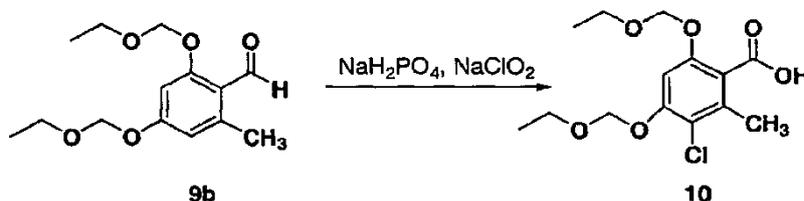
10 Ejemplo 23: Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 2a-1 mediante ciclización de Mitsunobu.

Como se ilustra en el Esquema 25, la preparación del compuesto 2a-1 comienza con orcinol comercialmente disponible, 8, La siguiente descripción no está destinada a ser limitativa, y se pueden preparar análogos alternativos con el mismo procedimiento general.

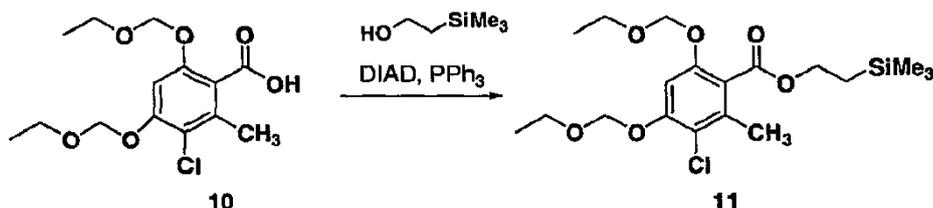
Formulación de orcinol, síntesis de aldehído 9, Se añadió lentamente POCl_3 (54,9 ml, 600 mmol, 2,0 equiv) a un matraz que contenía DMF (100 ml) a 0°C. A esta mezcla se le añadió luego una disolución de orcinol (42,65 g, 300 mmol, 1,0 equiv) como una disolución en DMF (100 ml) y la reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante la noche. Luego la reacción se enfrió hasta 0°C y se añadieron 200 ml de agua enfriada con hielo. El pH de la mezcla se ajustó entre 6 y 7 por adición de 10% de NaOH. La mezcla se dejó reposar por 30 minutos y luego los precipitados se filtraron para proporcionar el aldehído deseado 9 (29,2 g, 64%) en la forma de un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional: $R_f = 0,31$ (Hexano/EtOAc 3/1); ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz, 25°C) δ 12,48 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 6,30 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H); ^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz, 25°C) δ 194,3, 167,3, 166,2, 146,1, 113,8, 111,5, 101,4, 18,2; HRMS (MALDI-TOF) m/z 175,0373 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3\text{Na}$ requiere 175,0371).



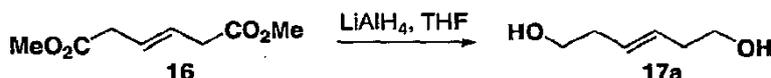
25 Protección de Bis-EOM, síntesis del aldehído 9b. A una disolución de bis-fenol 9 (29,2 g, 191,9 mmol) en DMF (400 ml) a 0°C se le añadieron secuencialmente $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (95,2 ml, 575,7 mmol, 3,0 equiv) y EOMCl (52,3 ml, 575,7 mmol, 3,0 equiv). La reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante la noche. Luego la reacción se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ sat. (100 ml) y se diluyó adicionalmente con CH_2Cl_2 (400 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{aq}}$ sat. (100 ml x 2), salmuera (100 ml x 2), y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro (5,0 g). La filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 8/1) proporcionaron el aldehído 9b como un aceite incoloro (46,5 g, 90%): $R_f = 0,51$ (Hexano/EtOAc 3/1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 10,48 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 3,72 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,69 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 190,6, 163,0, 162,1, 144,2, 118,6, 112,3, 100,6, 93,6, 92,8, 64,8, 64,7, 22,2, 15,1 (x 2); HRMS (MALDI-TOF) m/z 291,1224 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ requiere 291,1209).



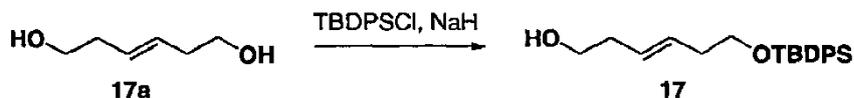
Oxidación-cloración, síntesis del ácido 10. A una disolución del aldehído 9b (46,5 g, 173 mmol) en THF (200 ml) se le añadió una disolución de NaH_2PO_4 (67,5 g, 433 mmol, 2,5 equiv) en H_2O (200 ml) y la mezcla se enfrió hasta 0°C . Luego se añadió una disolución de NaClO_2 (48,9 g, 85%, 433 mmol, 2,5 equiv) en H_2O (200 ml) lentamente a la reacción. Después de agitar durante la noche, la mezcla se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con salmuera (200 ml x 3) y se secó sobre Na_2SO_4 (5,0 g). La filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionaron el ácido 10 (49,6 g, 90%) como un sólido blanco que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional: $R_f = 0,66$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1); ^1H RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 400 MHz, 25°C) δ 7,08 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 3,75 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,71 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C RMN ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 100 MHz, 25°C) δ 168,1, 154,9, 153,9, 135,1, 121,8, 117,3, 102,8, 94,7, 94,6, 65,2, 65,0, 17,6, 15,4, 15,4; HRMS (MALDI-TOF) m/z 341,0713 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClO}_6\text{Na}$ requiere 341,0768).



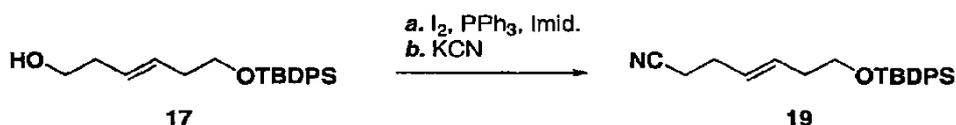
Esterificación de Mitsunobu, síntesis del éster 11. A una disolución del ácido 10 (23,5 g, 73,7 mmol) en tolueno (300 ml) a 0°C , se le añadieron secuencialmente trimetilsiililmetanol (12,7 ml, 88,5 mmol, 1,2 equiv), PPh_3 (28,9 g, 110,5 mmol, 1,25 equiv) y DIAD (21,7 ml, 110,5 mmol, 1,25 equiv). La reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante 3 horas. La evaporación de los disolventes a presión reducida, seguida de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 20/1 y 10/1) proporcionó el éster 11 (24,7 g, 80%) como un sólido blanco: $R_f = 0,60$ (Hexano/EtOAc 3/1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 6,98 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,41-4,36 (m, 2H), 3,75 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,70 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,12-1,07 (m, 2H), 0,06 (s, 3H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 167,7, 154,2, 153,1, 135,0, 120,5, 117,3, 102,0, 94,0, 93,9, 64,7, 64,5, 63,8, 17,6, 15,1 (x 2), -1,41 (x 3); HRMS (MALDI-TOF) m/z 441,1487 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{ClO}_6\text{SiNa}$ requiere 441,1476).



Reducción del diéster 16, síntesis del diol 17a. A la suspensión de LiAlH_4 (15,2 g, 400 mmol, 4 equiv) en THF (300 ml) a 0°C se le añadió gota a gota una disolución de éster dimetílico de ácido trans-3-hexenodioico (17,2 g, 100 mmol) en THF (100 ml). La reacción se agitó durante 2 horas. Después la reacción se inactivó por adición de H_2O (15,2 ml), 15% de NaOH (15,2 ml) y nuevamente H_2O (45,6 ml). Luego la mezcla se vertió en Et_2O (150 ml), se agitó durante 30 minutos y se filtró sobre Na_2SO_4 (5 g). La evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó el diol 17a que se usó sin purificación ulterior (11,0 g, 95%): $R_f = 0,53$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9/1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 5,55-5,52 (m, 2H), 3,66 (dt, $J = 5,6, 5,2$ Hz, 2H), 2,33-2,28 (m, 4H), el OH no es visible; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 129,8 (x 2), 62,0 (x 2), 36,16 (x 2); HRMS (MALDI-TOF) m/z 139,0734 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_2\text{Na}$ requiere 139,0735).



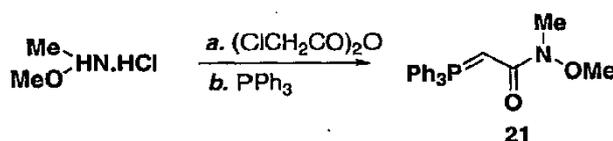
Monoprotección con TBDP de 17a, síntesis del alcohol 17. A una suspensión de NaH (1,90 g, 47,4 mmol, 1,0 equiv) en THF (100 ml) a 0°C se le añadió una disolución del diol 17a (5,5 g, 47,4 mmol, 1,0 equiv) en THF (20 ml). Después de agitar durante 45 minutos, se añadió TBDPSCI (12,4 ml, 47,4 mmol, 1,0 equiv). La mezcla reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante 1 hora. Luego se inactivó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ sat. (200 ml) y se extrajo con EtOAc (150 ml x 3), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml x 2) y se secaron sobre Na_2SO_4 (10g). La filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 20/1, 10/1 y 5/1) proporcionaron el alcohol deseado 17 (11,5 g, 68%) como un aceite incoloro: $R_f = 0,46$ (Hexano/EtOAc 3/1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,68-7,65 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 5,56 (dt, $J = 15,2, 6,4$ Hz, 1H), 5,44 (dt, $J = 15,2, 6,8$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,62 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,31-2,24 (m, 4H), 1,05 (s, 9H), el OH no es visible; HRMS (MALDI-TOF) m/z 377,1927 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{SiNa}$ requiere 377,1913).



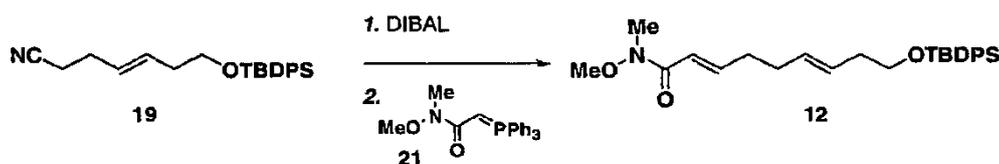
Síntesis del nitrilo 19. A una disolución del alcohol 17 (11,5 g, 32,4 mmol) en CH_2Cl_2 (150 ml) a 0°C se le añadieron imidazol (4,30 g, 47,0 mmol, 1,45 equiv), trifenilfosfina (9,35 g, 35,7 mmol, 1,1 equiv) y yodo (9,06 g, 35,7 mmol, 1,1 equiv) y la disolución resultante se agitó a 0°C durante 6 horas. Luego la mezcla se diluyó con $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexano}$ 1/1 (300

ml), se lavó con $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ sat (150 ml x 2), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_{5\text{ac}}$ sat (150 ml), salmuera (150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 (5,0 g). Los disolventes se evaporaron y los sólidos oleosos resultantes se trituraron con hexanos (200 ml x 2). La filtración y evaporación de los hexanos proporcionó el correspondiente alquilo yoduro 18 como un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. $R_f = 0,46$ (Hexano/EtOAc 3/1); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,70-7,67 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 6H), 5,58 (dt, $J = 15,2, 6,8$ Hz, 1H), 5,44-5,37 (dt, $J = 15,2, 6,4$ Hz, 1H), 3,69 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,11 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,54 (dt, $J = 7,2, 6,8$ Hz, 2H), 2,26 (dt, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 2H), 1,05 (s, 9H); HRMS (MALDI-TOF) m/z 487,0923 ($[\text{M}+\text{H}^+]$), $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{IOSiH}$ requiere 487,0930.

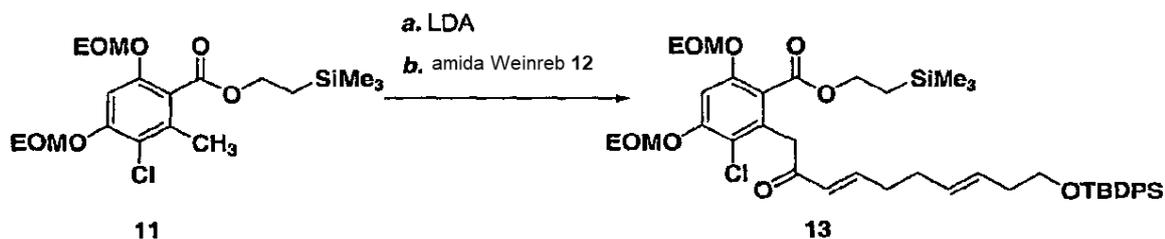
A una disolución del alquilo yoduro 18 bruto en DMSO (200 ml) se le añadió KCN (21,0 g, 324 mmol, 1,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 2 horas a 60°C y luego la mezcla de reacción se enfrió hasta 23°C , se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (200 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 (5,0 g). La filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 20/1 y 10/1) proporcionaron el nitrilo deseado 19 (10,6 g, 90%) como un aceite incoloro: $R_f = 0,46$ (Hexano/EtOAc 3/1); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,71-7,69 (m, 4H), 7,45-7,39 (m, 6H), 5,60 (dt, $J = 15,2, 6,4$ Hz, 1H), 5,52-5,45 (m, 1H), 3,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,36-2,28 (m, 6H), 1,08 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) 135,7 (x 4), 134,0 (x 2), 130,5, 129,7 (x 2), 127,8, 127,7 (x 4), 119,4, 63,6, 35,9, 28,6, 27,0 (x 3), 19,3, 17,6; HRMS (MALDI-TOF) m/z 386,1962 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$), $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{OSiNNa}$ requiere 386,1916).



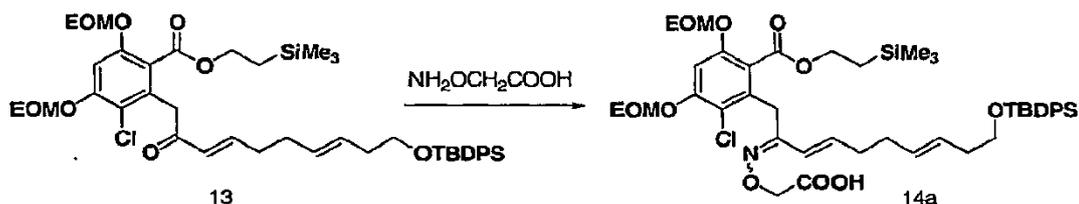
Síntesis del iluro 21. A una disolución de hidrocloreto de N-metoxi-N-metilhidroxilamina (48,52 g, 500 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (1,0 L) a 0°C se le añadieron piridina (80,63 ml, 1,0 mol) y anhídrido cloro acético (85,14 g, 500 mmol, 1,0 equiv). La mezcla resultante se agitó durante 15 min a 0°C , luego se calentó hasta 23°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió luego cuidadosamente en disolución saturada de $\text{NaHCO}_{3\text{ac}}$ (1,0 l) y se agitó 1 hora, después de lo cual las capas se separaron, la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (400 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1N (200 ml x 2), salmuera (200 ml x 2), se secaron sobre Na_2SO_4 (10 g) y se filtraron. La evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó la correspondiente acetamida (N-metoxi-N-metil acetamida-2-cloruro) como un aceite verde que se usó en la etapa siguiente sin purificación ulterior. A una disolución de esta acetamida en CH_3CN (800 ml) se le añadió Ph_3P (107,98 g, 411,7 mmol, 0,82 equiv) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 18 horas. Luego los disolventes se eliminaron al vacío y el aceite viscoso resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (1,0 l), se lavó con KOH 2 N (400 ml x 2), salmuera (400 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 (10,0 g). La filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó el iluro 21 en la forma de un aceite espeso que solidificó en reposo (146,5 g, 80% en dos etapas). Este compuesto se usó en la etapa siguiente sin purificación ulterior. $R_f = 0,85$ (Hexano/EtOAc 3/1); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,71-7,65 (m, 6H), 7,55-7,50 (m, 3H), 7,48-7,42 (m, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,86 (s, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) 133,3 (x 3), 133,2 (x 3), 131,9 (x 3), 128,9 (x 3), 128,8 (x 3), 127,9, 61,3, 35,9,



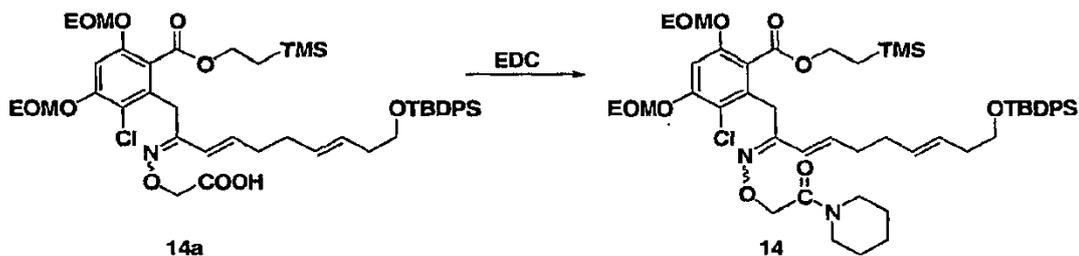
Síntesis de la amida de Weinreb 12. A una disolución del nitrilo 19 (22,94 g, 63,0 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (250 ml) a -78°C , se le añadió DIBAL (66,3 ml, 1M en tolueno, 1,05 equiv) y la reacción se agitó durante 30 min. Para inactivar la reacción, se añadió una disolución de $\text{K}/\text{Na}(\text{tartrato})_{\text{ac}}$ saturado (300 ml) y la mezcla bifásica se agitó hasta que se tornó un sistema bifásico claro (2 h). Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo además con CH_2Cl_2 (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 (10g). La filtración seguida de evaporación de los disolventes a presión reducida proporcionó el correspondiente aldehído 20 que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. Por consiguiente, el aldehído 20 bruto se disolvió en CH_2Cl_2 (200 ml) a 23°C y se añadió el iluro 21 (30 g, 81,9 mmol, 1,3 equiv). La reacción se agitó luego durante toda la noche. La filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 20/1, 10/1 y 3/1) proporcionaron la amida de Weinreb deseada 12 (14,5 g, 61% en dos etapas) como un aceite incoloro: $R_f = 0,30$ (Hexano/EtOAc 3/1); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,69-7,67 (m, 4H), 7,43-7,36 (m, 6H), 6,98 (dt, $J = 15,3, 7,1$ Hz, 1H), 6,40 (d, $J = 15,3$ Hz, 1H), 5,48-5,46 (m, 2H), 3,68 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,32-2,24 (m, 4H), 2,19-2,14 (m, 2H), 1,06 (s, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) 167,1, 147,2, 135,7 (x 4), 134,1, 131,0 (x 2), 129,6 (x 2), 127,8 (x 4), 127,7, 119,0, 64,0, 61,7, 36,1, 32,6, 32,5, 31,5, 27,0 (x 3), 19,3; HRMS (MALDI-TOF) m/z 474,2432 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$), $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{SiNa}$ requiere 474,2440).



Acoplamiento del toluato 11 y la amida 12, síntesis de la cetona 13. Una disolución del compuesto 11 (8,38 g, 20,0 mmol, 1,0 equiv) en THF anhidro (120 ml) a -78°C se trató con LDA recién preparada (71,4 ml, 0,56 M, 40,0 mmol, 2,0 equiv) añadida con cánula. Inmediatamente después, se añadió con cánula una disolución de la amida de Weinreb 12 (8,13 g, 18 mmol, 0,9 equiv) en THF (15 ml) a -78°C . La mezcla resultante se agitó luego durante 15 minutos y la reacción se inactivó con adición de $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ sat (20 ml). Tras calentar hasta 23°C , la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (200 ml x 2), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 (5,0 g). La filtración y la evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 20/1, 10/1 y 5/1) proporcionaron la cetona deseada 13 (20,7 g, 65%): $R_f = 0,48$ (Hexano/EtOAc 3/1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,70-7,68 (m, 4H), 7,42-7,38 (m, 6H), 7,10 (s, 1H), 6,94 (dt, $J = 15,8, 6,7$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,49-5,46 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,22 (s, 2H), 4,36-4,32 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,79-3,68 (m, 6H), 2,30-2,25 (m, 4H), 2,18-2,13 (m, 2H), 1,23 (t x 2, $J = 7,1$ Hz, 6H), 1,07 (s, 9H), 1,08-1,03 (m, 2H), 0,06 (s, 9H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 194,5, 167,0, 154,6, 153,9, 147,1, 135,5 (x 4), 133,9 (x 2), 132,8, 130,5, 129,5 (x 2), 129,1, 127,9, 127,6 (x 4), 120,3, 117,7, 103,1, 93,9, 93,8, 64,6, 64,4, 63,8, 63,6, 60,3, 59,9, 43,0, 35,9, 32,4, 31,1, 26,8 (x 3), 22,6, 22,0, 19,2, 17,4, 15,0, 14,2, 14,1, -1,40 (x 3); HRMS (MALDI-TOF) m/z 831,3380 ($[\text{M}+\text{Na}^+]$, $\text{C}_{44}\text{H}_{61}\text{ClO}_8\text{Si}_2\text{Na}$ requiere 831,3491).

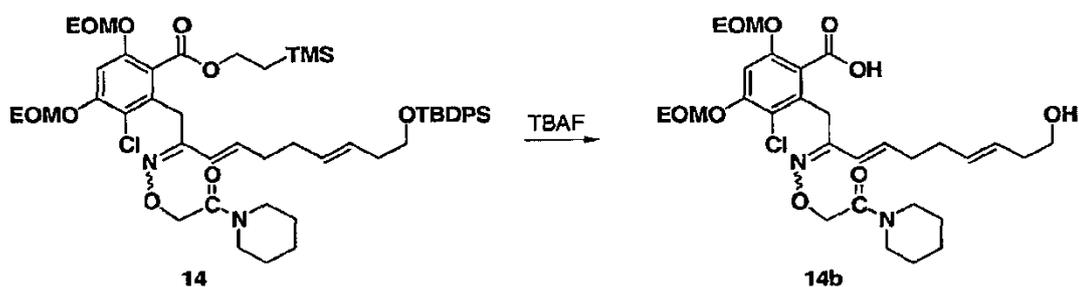


Síntesis de las oximas 14a. A una disolución de la cetona 13 (18,6 g, 25,5 mmol) en piridina (50 ml) a 40°C , se le añadió hemihidrocloruro de carboximetoxilamina (13,98 g, 127,5 mmol) y la reacción se agitó a dicha temperatura durante 24 horas. Después de la evaporación de la piridina, los residuos se disolvieron en CH_2Cl_2 (200 ml) y se lavaron con $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ sat. (50 ml x 2), salmuera (50 ml x 2) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro (2,0 g). La filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO_2 , Hexano/EtOAc 14/1 y 1/1) proporcionaron las oximas 14a (10,1 g, 50%) como una mezcla de isoómeros E/Z en una relación 1:1: $R_f = 0,51$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19/1); ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz, 25°C) δ 7,69-7,65 (m, 8H), 7,42-7,35 (m, 12H), 7,07 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,74 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,36 (dt, $J = 15,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,07 (dt, $J = 15,8, 6,8$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,48-5,43 (m, 2H), 5,39-5,34 (m, 2H), 5,30 (s, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,35-4,29 (m, 4H), 4,03 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,80-3,60 (m, 12H), 2,31-2,25 (m, 6H), 2,17-2,15 (m, 2H), 2,10-2,06 (m, 2H), 2,00-1,97 (m, 2H), 1,27-1,21 (m, 12H), 1,08 (s, 9H), 1,07 (s, 9H), 1,07-1,05 (m, 4H), 0,09 (s, 9H), 0,08 (s, 9H), los OH de los ácidos no son visibles; ^{13}C RMN (CDCl_3 , 100 MHz, 25°C) δ 172,0, 171,9, 167,9, 167,3, 157,0, 155,6, 154,6, 154,5, 153,7, 153,7, 141,4, 137,8, 135,7 (x 8), 134,6, 134,1 (x 4), 133,7, 131,2, 130,8, 129,7 (x 4), 127,9, 127,7 (x 8), 127,5, 124,2 (x 2), 120,4, 119,1, 117,5, 117,4, 103,2, 102,8, 94,1, 94,0, 93,9, 93,8, 71,1, 70,5, 64,9, 64,9, 64,7, 64,6, 64,5, 64,0, 64,0, 63,9, 36,1 (x 2), 33,5, 33,1, 32,9, 31,9, 31,9, 29,4, 27,0 (x 6), 19,3 (x 2), 17,5, 17,3, 15,1 (x 4), -1,4 (x 6).

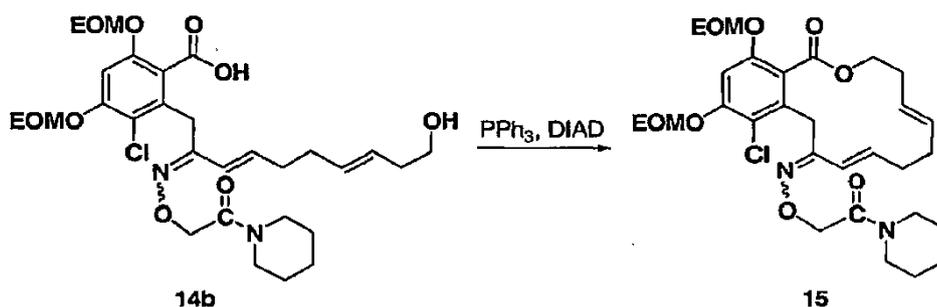


Síntesis de las amidas 14. A la disolución del ácido 14a (10,0 g, 11,33 mmol, 1,0 equiv) en CH_2Cl_2 (60 ml) a 0°C , se le añadió EDC.HCl (2,6 g, 13,6 mmol, 1,2 equiv) seguido de una disolución de piperidina (1,34 ml, 13,6 mmol, 1,2 equiv) en CH_2Cl_2 (10 ml). La reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó luego con CH_2Cl_2 (200 ml), se lavó con $\text{NH}_4\text{Cl}_{\text{ac}}$ sat (100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4

anhidro (5 g). La filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO₂, Hexano/EtOAc 2/1 y 1/1) proporcionaron las amidas deseadas 14 (6,60 g, 63%) como una mezcla de dos isómeros en una relación 1:1: *Rf* = 0,31 (Hexano/EtOAc 3/1); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 7,68-7,64 (m, 8H), 7,41-7,33 (m, 12H), 7,04 (s x 2, 2H), 6,71 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,21 (dt, *J* = 16,0, 6,7 Hz, 1H), 6,07 (dt, *J* = 16,0, 6,7 Hz, 1H), 5,73 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,45-5,39 (m, 2H), 5,37-5,32 (m, 2H), 5,28 (s, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,19 (s, 4H), 4,73 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,37-4,27 (m, 4H), 3,95 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,80-3,60 (m, 12H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,26-2,16 (m, 6H), 2,09-2,06 (m, 2H), 2,01-1,98 (m, 2H), 1,95-1,91 (m, 2H), 1,61-1,46 (m, 12H), 1,28-1,17 (m, 12H), 1,05-1,01 (m, 4H), 1,04 (s, 9H), 1,03 (s, 9H), 0,05 (s, 9H), 0,04 (s, 9H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 167,1, 167,0 (x 2), 166,8, 155,6, 154,3, 154,2, 153,5, 153,4, 153,1, 139,2, 136,5, 135,6 (x 8), 134,7, 134,6, 134,1 (x 4), 131,4, 131,1, 129,6 (x 4), 127,6 (x 8), 127,6, 127,1, 124,1, 121,0, 120,9, 119,5, 117,9, 117,7, 103,1, 102,9, 94,1, 94,0, 93,9, 73,1, 73,0, 64,8, 64,7, 64,6, 64,5, 64,0, 63,9, 63,9, 63,6, 60,4, 53,5, 46,4, 46,2, 43,0, 42,9, 36,1, 33,4, 33,0, 32,9, 32,0, 31,9, 30,0, 26,9 (x 6), 26,6, 26,5, 25,6, 24,6, 19,3 (x 2), 17,4, 17,3, 15,1 (x 6), -1,42 (x 6).

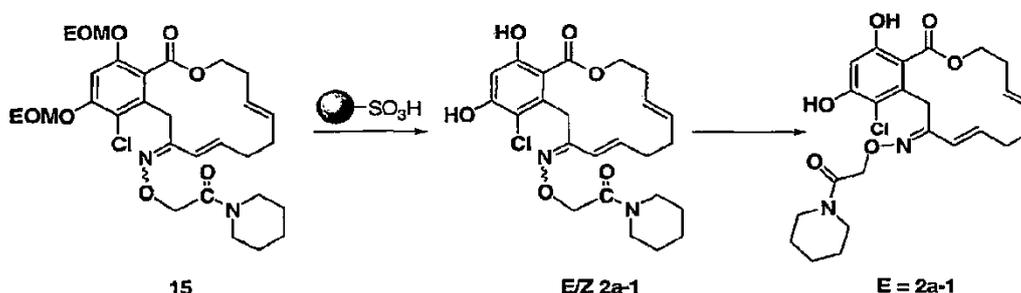


Desprotección de sililo, síntesis del precursor de macrociclización 14b. A una disolución del éster 14 (6,60 g, 6,9 mmol, 1,0 equiv) en THF (70 ml) a 23°C se le añadió TBAF (17,3 ml, 1M en THF, 2,5 equiv) gota a gota y la mezcla resultante se agitó durante 3 horas. Luego se añadió EtOAc (100 ml) a la reacción, y la mezcla resultante se lavó con HCl 1M (60 ml x 3), salmuera (60 ml) y se secó sobre Na₂SO₄ (1,0 g). La filtración y evaporación de los disolventes a presión reducida, seguidas de cromatografía rápida (SiO₂, EtOAc y /EtOAc/MeOH 4/1) proporcionaron los ácidos deseados 14b (3,78 g, 89%) como una mezcla de dos isómeros en una proporción 1/1: *Rf* = 0,35 (CH₂Cl₂/MeOH 9/1); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 7,03 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,23 (dt, *J* = 16,1, 6,9 Hz, 1H), 6,11 (dt, *J* = 16,1, 6,9 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,55-5,30 (m, 4H), 5,26 (s x 2, 4H), 5,21 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 4,00 (s, 2H), 3,81-3,66 (m, 8H), 3,65-3,57 (m, 4H), 3,54 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,44 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,31 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,24 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,23 (dt, *J* = 6,5, 6,5 Hz, 4H), 2,18-2,04 (m, 8H), 1,67-1,49 (m, 10H), 1,42-1,40 (m, 2H), 1,25-1,16 (m, 12H), el OH de los alcoholes y los ácidos no son visibles; ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 168,73, 168,03, 156,47, 154,19, 152,99, 152,94, 140,23, 136,77, 134,37, 134,18, 132,45, 132,11, 127,53, 127,23, 125,91, 122,46, 119,28, 116,76, 102,91, 102,80, 94,16, 94,02, 93,96, 71,51, 71,25, 64,92, 64,82, 64,54, 64,46, 62,11, 46,24, 45,60, 43,39, 43,27, 36,06, 35,98, 33,08, 32,80, 32,09, 31,86, 31,61, 29,20, 26,26, 26,18, 25,38, 25,30, 24,41, 24,30, 15,28, 15,16; HRMS (MALDI-TOF) *m/z* 633,2562 ([M+Na]⁺) C₃₀H₄₃ClN₂O₉Na requiere 633,2555).



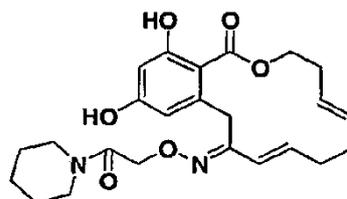
Macrociclización de 14b, síntesis de los compuestos 15. A una disolución del ácido 14b (3,78 g, 6,18 mmol) en tolueno (200 ml) a 0°C, se le añadió PPh₃ (2,43 g, 9,27 mmol) seguido de una adición lenta de DIAD (1,83 ml, 9,3 mmol). La reacción se dejó calentar hasta 23°C y se agitó durante 5 horas. La evaporación de los disolventes a presión reducida, seguida de cromatografía rápida (SiO₂, Hexano/EtOAc 4/1 y 1/1) proporcionó los macrociclos 15 (2,09 g, 60%) como una mezcla de dos isómeros en una proporción 1:1: *Rf* = 0,50 (Hexano/EtOAc 1/1); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz, 25°C) δ 7,05 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 6,16 (dt, *J* = 15,8, 6,5 Hz, 1H), 6,00 (dt, *J* = 15,8, 7,7 Hz, 1H), 5,44 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,32 (m, 4H), 5,28 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 4,80 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,23 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 4,18 (t, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,91 (bs, 2H), 3,80-3,66 (m, 10H), 3,60-3,51 (m, 4H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,41-3,38 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 4H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 7H), 1,67-1,51 (m, 12H), 1,23-1,19 (12H); ¹³C RMN (CDCl₃, 100 MHz, 25°C) δ 167,5, 166,9, 154,8, 154,6, 154,4, 153,2, 141,0, 136,6, 134,1, 132,6, 128,5, 127,6; 124,6, 121,6, 119,5, 117,5, 102,94 (x 2), 94,1 (x 2), 93,8 (x 2), 73,4, 73,2, 72,8, 72,7, 64,9, 64,8, 64,7 (x 2), 64,3 (x 2), 46,5, 46,3, 43,1 (x 2), 35,7, 35,6, 32,5, 32,4, 32,2, 32,1, 31,9, 31,7, 30,2 (x 2),

26,7 (x 2), 26,6 (x 2), 25,7 (x 2), 24,7 (x 4), 15,2 (x 2), 15,1 (x 2); HRMS (MALDI-TOF) m/z 615,2438 ($[M+Na]^+$, $C_{30}H_{41}ClN_2O_8Na$ requiere 615,2450).



Desprotección, síntesis de 2a-1 como una mezcla E/Z, aislamiento del isómero E e isomerización del isómero Z. A una disolución de los macrociclos 15 (2,8 g, 4,72 mmol) en MeOH (60 ml) a 40°C se le añadió resina de ácido sulfónico (7,87 g, 3,0 mmol/g, 23,6 mmol), y la suspensión se agitó durante 2 horas. La mezcla se diluyó con CH_2Cl_2 (60 ml), se filtró, y la resina se enjuagó una vez con CH_2Cl_2 (20 ml x 2). Después de eliminar el disolvente, el residuo se redisolvió en MeOH (50 ml) y se sonicó. Comenzó a formarse un precipitado y la disolución se dejó reposar durante 12 h. La disolución se filtró y enjuagó con MeOH (30 ml). La evaporación de las disoluciones combinadas proporcionó 2a-1 (1,13 g, 9:1 E:Z según lo juzgado por LCMS). El sólido remanente (isómero Z puro, 900 mg) se disolvió en CH_2Cl_2 (180 ml) y se trató con TFA (1,4 ml, 18,8 mmol) a 23°C. La mezcla se agitó durante 12 horas después de las cuales se añadió tolueno (50 ml) y los disolventes se evaporaron (LCMS de este bruto indicó una mezcla 1:1 de isómeros E/Z). El residuo obtenido se redisolvió en CH_2Cl_2 (30 ml). El sólido insoluble precipitado se filtró y aclaró con MeOH (20 ml). La evaporación de las disoluciones combinadas proporcionó más del compuesto 2a-1 (450 mg) nuevamente como una mezcla 9:1 a favor del isómero E deseado. El sólido remanente (isómero Z, 450 mg) se sometió a las mismas condiciones de isomerización dos veces más. Los lotes combinados de 8 se purificaron luego por cromatografía rápida (70 g of C18, CH_3CN/H_2O 35/65 y 0,01% TFA, 50 ml/min) para dar el isómero E puro como un polvo blanco (1,10 g, 51% rendimiento total); R_f = 0,44 (Hexano/EtOAc 1/2); 1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C) δ 11,64 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,01 (td, J = 15,5 7,5 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,10-5,03 (m, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,37 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,60 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,34 (q, J = 5,4 Hz, 2H), 2,10-2,02 (m, 2H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 6H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz, 25°C) δ 170,27, 167,42, 163,21, 157,38, 155,18, 138,21, 135,62, 131,82, 129,13, 124,76, 115,55, 107,60, 103,47, 72,63, 65,03, 46,38, 43,31, 33,21, 32,76, 31,94, 31,84, 26,65, 25,64, 24,57; HRMS (MALDI-TOF) m/z 499,1638 ($[M+H]^+$, $C_{24}H_{29}ClN_2O_6H$ requiere 499,1612).

25 Compuesto a2-13:



1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz, 25°C) δ 11,65 (s, 1H), 6,86 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,14 (td, J = 15,8, 7,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,33 (bs, 2H), 4,85 (s, 2H), 4,53 (bs, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,57 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,39 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,50 (bs, 2H), 2,11-2,06 (m, 4H), 1,66-1,58 (m, 6H); ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$, 100 MHz, 25°C) δ 168,5, 166,3, 159,3, 157,1, 156,2, 137,6, 136,0, 131,5, 129,5, 124,9, 113,1, 105,9, 100,9, 71,9, 63,7, 45,2, 42,1, 32,3, 31,8, 30,5, 28,1, 26,0, 25,3, 24,0; HRMS (MALDI-TOF) m/z 465,2054 ($[M+Na]^+$, $C_{24}H_{30}N_2O_6H$ requiere 465,2002).

Ejemplo 24: Inhibición de cinasa de los compuestos ilustrativos

Un subconjunto representativo de la biblioteca del análogo de pochonin (84 compuestos) se trató para su inhibición en un panel de 24 cinasas (AKT1, ARK5, Aurora-A, Aurora-B, B-RAF-VE, CDK2/CycA, CDK4/CycD1, CK2- α 1, FAK, EPHB4, ERB2, EGF-R, IGF1-R, SRC, VEGF-R2, VEGF-R3, FLT3, INS-R, MET, PDGFR- β , PLK1, SAK, TIE2, COT) a 10 μM usando el procedimiento anteriormente descrito.

Todas las proteína cinasas se expresaron en células de insectos Sf9 como proteínas de fusión a GST humanas recombinantes mediante el sistema de expresión de baculovirus. Las cinasas se purificaron por cromatografía de afinidad usando o bien GSH-agarosa (Sigma) o NiNTH-agarosa (Qiagen). La pureza de cada cinasa se verificó por SDS-PAGE/tinción de plata y la identidad de cada cinasa se purificó por análisis de inmunotransferencia con anticuerpos específicos de cinasas o mediante espectroscopia de masas.

ES 2 651 019 T3

Ensayo de proteína cinasas

Se utilizó un ensayo de proteína cinasas radiométrico (Ensayo de Actividad ³³PanQinase®) para medir la actividad de las cinasas de las 24 proteína cinasas. Todos los ensayos de cinasas se realizaron en placas FlashPlates™ de 96 pocillos de Perkin Elmer (Boston, MA, EE. UU.) en un volumen de reacción de 50 µl. El cóctel de reacción se introdujo con pipetas en 4 etapas en el siguiente orden:

- 5
- 20 µl de tampón de ensayo
 - 5 µl de disolución ATP (en H₂O)
 - 5 µl del compuesto de ensayo (en 10% DMSO)
 - 10 µl de sustrato / 10 µl de disolución enzimática (premezcla)
- 10 El ensayo de todas las enzimas contuvo 60 mM HEPES-NaOH, pH 7,5, 3 mM MgCl₂, 3 mM MnCl₂, 3 µM Na-ortovanadato, 1,2 mM DTT, 50 µg/ml PEG₂₀₀₀₀, 1 µM [γ-³³P]-ATP (aprox. 5 x 10⁰⁵ cpm por pocillo).

Para los ensayos de 24 cinasas, se utilizaron las siguientes cantidades de enzima y sustrato por pocillo:

#	Cinasa	Lote de cinasa núm.	Cinasa ng/50 µl	Sustrato	Sustrato ng/50 µl
1	AKT1	SP007	100	GSK3(14-27), Lote 005	1000
2	ARK5	002	100	Autosfos.	-
3	Aurora-A	SP004	50	tetra(LRRWSLG)	500
4	Aurora-B	SP007	100	tetra(LRRWSLG)	250
5	B-RAF-VE	001	20	MEK1-KM(Lote 013)	250
6	CDK2/CycA	SP005	100	Histona H1	125
7	CDK4/CycD1	006	50	Rb-CTF, Lote 010	500
8	COT	017	400	Autofosforilación	-
9	EGF-R	SP014	25	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
10	EPHB4	SP006	10	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
11	ERBB2	SP011	200	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
12	FAK	SP006	100	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
13	IGF1-R	012	20	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
14	SRC	004	10	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
15	VEGF-R2	011	50	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
16	VEGF-R3	SP011	100	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	125
17	FLT3	SP007	100	Poly(Ala,Glu,Lys,Tyr) _{6:2:5:1}	125
18	INS-R	SP005	25	Poly(Ala,Glu,Lys,Tyr) _{6:2:5:1}	125

#	Cinasa	Lote de cinasa núm.	Cinasa ng/50 µl	Sustrato	Sustrato ng/50 µl
19	MET	SP011	100	Poly(Ala,Glu,Lys,Tyr) _{6:2:5:1}	125
20	PDGFR-beta	SP012	50	Poly(Ala,Glu,Lys,Tyr) _{6:2:5:1}	125
21	PLK1	007	50	Caseína	250
22	SAK	002	200	Autofosforilación	-
23	TIE2	SP006	200	Poly(Glu,Tyr) _{4:1}	250
24	CK2-alfa1	SP003	200	Caseína	1000

Los cócteles de reacción se incubaron a 30° C durante 80 minutos. La reacción se detuvo con 50 µl de 2% (v/v) H₃PO₄, las placas se aspiraron y lavaron dos veces con 200 µl de 0,9% (p/v) NaCl o 200 µl H₂O. La incorporación de ³³P_i se determinó con un contador de centelleos de microplacas (Microbeta Trilux, Wallac).

5 Todos los ensayos se efectuaron con un sistema robótico BeckmanCoulter/Sagian.

Evaluación de datos en bruto

10 El valor de la mediana de los recuentos en la columna 1 (n=8) de cada placa de ensayo se definió como "control bajo". Este valor refleja la unión inespecífica de radiactividad a la placa en ausencia de una proteína cinasa pero en presencia del sustrato. El valor de la mediana de los recuentos en la columna 7 de cada placa de ensayo (n=8) se tomó como el "control alto", es decir, la actividad total en ausencia de cualquier inhibidor. La diferencia entre el control alto y el bajo se tomó como el 100% de actividad.

Como parte de la evaluación de datos, el valor control bajo de una placa particular se restó del valor control alto así como también de los 80 "valores de los compuestos" de la correspondiente placa. La actividad residual (en %) de cada pocillo de una placa particular se calculó usando la siguiente fórmula:

15 **Actividad res. (%) = 100 X [(cpm de compuesto - control bajo) / (control alto - control bajo)]**

Las actividades residuales de cada concentración y los valores CI₅₀ del compuesto se calcularon usando *Quattro Workflow V2,1,0,0* (Quattro Research GmbH, Múnich, Alemania; www.quattro-research.com). El modelo utilizado fue "Respuesta sigmoide (pendiente variable)" con parámetros "superiores" fijos en 100% e "inferiores" en 0%.

20 Considerablemente, doce compuestos demostraron más de 50% de inhibición, lo que representa una tasa de éxito de >14% para una cinasa. Sorprendentemente, pochonin D, pochonin A y radicol, aunque se había demostrado que son inhibidores potentes de HSP90, no demostraron actividad significativa contra este panel de cinasas. Se seleccionaron nueve compuestos para calcular la CI₅₀ contra cada una de las 24 cinasas (tabla 4). En este análisis más detallado, radicol demostró actividad solamente muy leve contra VGFR-R2 sin inhibición de las otras veintitrés cinasas. Varios análogos de pochonin demostraron un patrón bien definido contra enzimas terapéuticamente
25 relevantes tales como Src (8 µM para A2), Aurora A (12 µM para A3), IGF1-R (11 µM para A5). Cabe destacar que los compuestos que probaron ser inhibidores de cinasas no fueron inhibidores de HSP90 y no son sustitutos de ATP indiscriminados.

Otro subconjunto de la biblioteca se ensayó para inhibición de HSP90 midiendo la interacción directa en un ensayo competitivo y midiendo el agotamiento de proteínas cliente HSP90 en un ensayo celular. El saco de ATPasa de HSP90 tiene un pliegue específico que está presente en una superfamilia que incluye proteínas de funcionalidad diversa tales como ADN topoisomerasa II, helicasa, MutL e histidina cinasas (pliegue Bergerat). (A. Bergerat et al., Nature, 386:414 (1997); R. Dutta y M. Inouye, Trends Biochem. Sci., 25:24 (2000)). De hecho, se ha demostrado que radicol inhibe otros miembros de esta familia, aunque con afinidad inferior. (D. Gadelle et al., Nucleic Acids Res., 33:2310 (2005); P. G. Besant et al., Mol. Pharmacol., 62:289 (2002)). Cabe destacar que los mejores
35 inhibidores de HSP90 de la invención fueron selectivos para HSP90 con respecto al panel de cinasas. Se hallaron 16 compuestos con un valor CI₅₀ <1 µM.

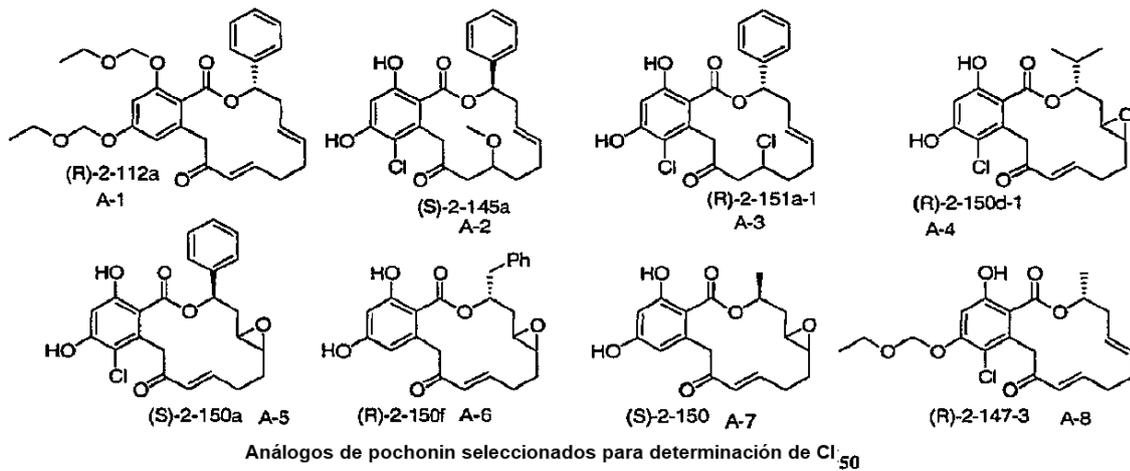


Tabla 4: Actividad inhibitora ($Cl_{50}; \mu M$) de análogos de pochoinin seleccionados en un panel de ensayos de 24 cinasas (un espacio en blanco representa un valor $Cl_{50} > 50 \mu M$).

Cinasa	Especie de ácido resorcólico									
	Radicol	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	
AKT1										
ARK5										
Aurora-A			14	12	30	47				
Aurora-B			16	14	36		16			
B-RAF-VE						50				
CDK2/CycA										
CDK4/CycD1			50	30	48	45	37			
CK2- α 1										
FAK			14	9	37	38	34			
EPHB4			16	40		49	40			
ERBB2			16	24						
EGF-R		33	10	14	22	16	32			
IGF1-R		23	16	19	13	11	21			
SRC		11	8	14	12	12	20			
VEGF-R2	49		19	20	30	19	25			
VEGF-R3			40	19	31	31	34			

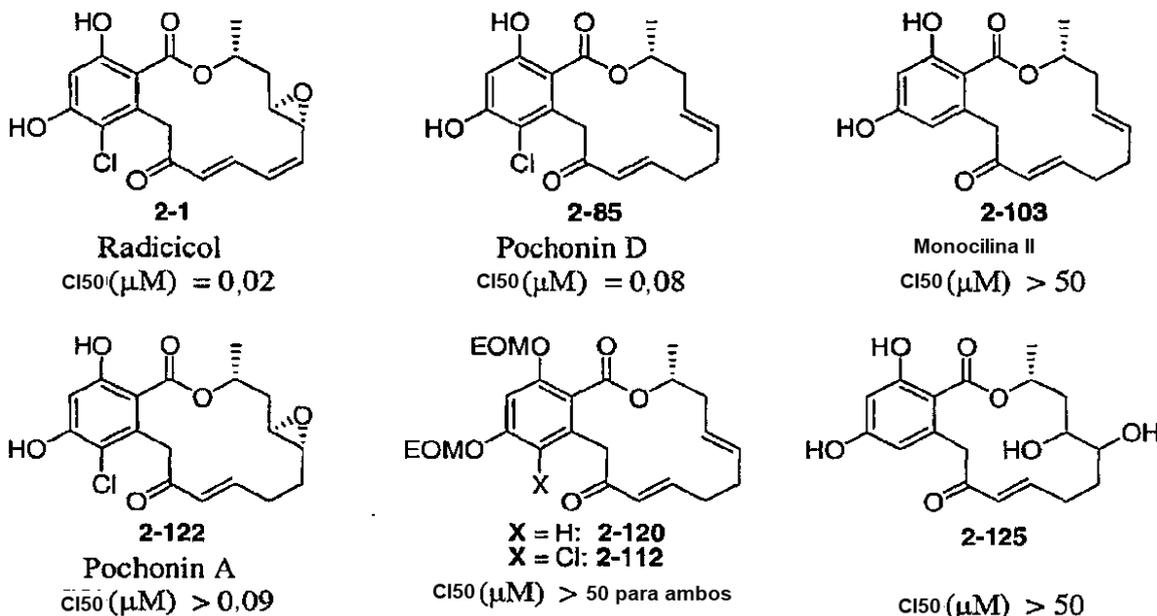
Cinasa	Especie de ácido resorcílico								
	Radical	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8
FLT3			23	23	45		44		
INS-R			36	44					
MET			32	29			36		
PDGFR- β									
PLK1									
SAK			17	25	19	20	17		
TIE2	72		16	15			25		
COT									

En este análisis detallado, radical demostró actividad solamente muy leve contra VGFR-R2 sin inhibición de las otras veintitrés cinasas. Varios análogos de pochonin demostraron un patrón bien definido contra enzimas terapéuticamente relevantes tales como Src (8 μ M para A2), Aurora A (12 μ M para A3), IGF1-R (11 μ M para A5). Cabe destacar que los compuestos que demostraron ser inhibidores de cinasas no fueron inhibidores de HSP90 (no se muestran los datos) y no son sustitutos de ATP indiscriminados. El saco de unión a ATP de HSP90 dirigido por radical y pochonin D tiene un pliegue específico que está presente en una superfamilia que incluye proteínas de diversas funcionalidades, como ADN topoisomerasa II, helicasa, MutL e histidina cinasas (R. Dutta y M. Inouye, Trends Biochem. Sci., 24:24 (2000)). De hecho, se ha demostrado que radical inhibe otros miembros de esta familia, aunque con afinidad inferior (D. Gabelle et al., Nucleic Acids Res., 33:2310 (2005); P.G. Besant et al., Mol. Pharmacol., 62:289 (2002)). Si bien la biblioteca de pochonin descrita anteriormente definitivamente contendrá algunos compuestos que son buenos inhibidores de enzimas que portan un pliegue Bergerat, quisimos evaluar si la modificación alrededor del andamio de pochonin podría reajustar la selectividad de estos compuestos provenientes de inhibidores de HSP90 a inhibidores de cinasa. El hecho de que más de 14% de los compuestos demostraron una inhibición de cinasa de más de 5% a 10 mM respalda claramente la hipótesis de que RAL es un buen andamio para la inhibición de cinasa.

Ejemplo 25: Ensayos de inhibición de HSP 90 para los compuestos ilustrativos de la biblioteca.

Radical (2-1), pochonin D (2-85) y pochonin A (2-122), junto con algunos análogos estrechamente relacionados tales como monocilina II (2-103) o el análogo de diol de pochonin A (2-125) se evaluaron primero para afinidad hacia HSP90 en un ensayo competitivo con geldanamicina usando un método previamente descrito (V. Zhou et al., Anal. Biochem., 331:349 (2004)); Los resultados se exponen a continuación.

Estructura y afinidad de los análogos de radicicol para HSP90



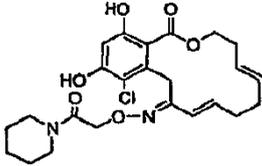
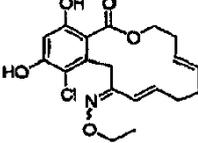
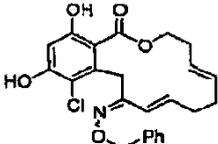
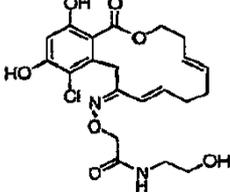
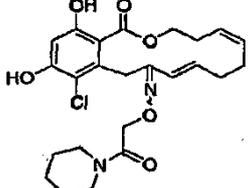
Como se mencionó anteriormente, se descubrió que pochonin D (2-85) es un buen ligando para HSP90 con una CI_{50} de 80 nM, en comparación con 20 nM para radicicol. Esta diferencia de actividad es menos que un orden de magnitud, pero sin estar influenciados por la teoría, se racionalizó con un estudio de modelado molecular en pochonin D. La estructura co-cristalina de HSP90-radicol descrita por Pearl y colegas demostró una molécula de agua fuertemente unida formando un puente de enlace de hidrógeno entre el *orto*-fenol, el éster y Asp79, y una segunda molécula de agua formando un puente entre el para-fenol y Leu34 (S.M. Roe et al., J. Med. Chem., 42:260 (1999)). Coherente con esta hipótesis, los compuestos 2-112 y 2-120 con fenoles protegidos no demostraron afinidad hacia HSP90, La importancia del átomo de cloro es también obvia a partir de la comparación de pochonin D (2-85, 80 nM) y monocilina II (2-103, > 50 μM). El cloro voluminoso no solamente viene dentro del contacto van der Waals del Phe124 sino que llena un saco hidrófobo. Cabe destacar que pochonin A (2-122) fue un buen ligando (90 nM), mientras que el análogo 2-111 fue inactivo. La comparación entre radicicol, pochonin D y pochonin A confirmó que el resto epóxido no es esencial para la inhibición de HSP90 y estableció que la olefina γ,δ -conjugada no es un requisito para potencia. La capacidad de estos productos naturales (2-1, 2-85, 2-122) de antagonizar ATP en el dominio N-terminal de HSP90 y de inhibir la actividad de la ATPasa se puede relacionar con su inhibición de HSV (virus del herpes simple) helicasa. De forma similar, los compuestos 2-164, 2-166 y 2-169 correspondientes a análogos bis-metilados se evaluaron para inhibición de HSP90.

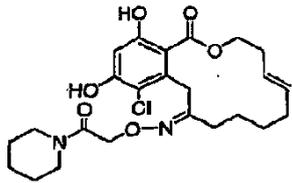
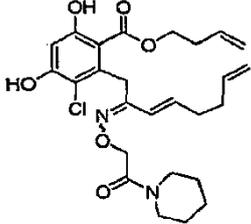
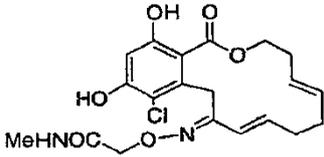
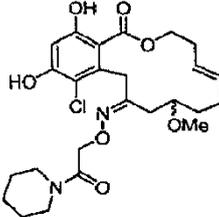
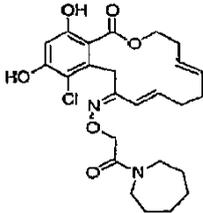
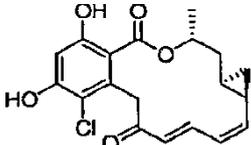
Ejemplo 26: Citotoxicidad contra células tumorales de HCC1954 y SK-BR-3 para los compuestos ilustrativos de la biblioteca.

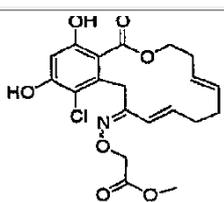
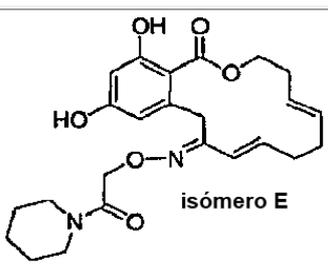
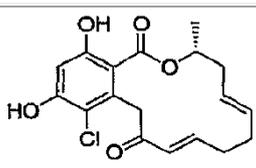
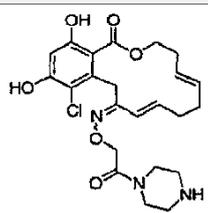
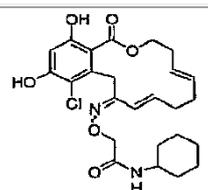
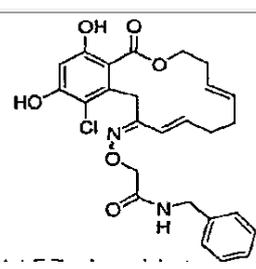
Se desarrollaron células tumorales como monocapas adherentes a 37°C en una atmósfera humidificada (5% CO_2 , 95% aire). El medio de cultivo fue RPMI 1640 que contenía 2 mM L-glutamina (Ref BE12-702F, Cambrex, Verviers, Bélgica) enriquecido con 10% suero bovino fetal (Ref DE14-801E, Cambrex). Para uso experimental, las células tumorales adherentes se separaron del matraz de cultivo con un tratamiento de 5 minutos con tripsina-verseno (Ref 02-007E, Cambrex), se diluyeron en medio de Hanks sin calcio ni magnesio (Ref BE10-543F, Cambrex) y se neutralizaron por adición de medio de cultivo completo. Antes del uso, las células se contaron en un hemocitómetro y se evaluó su viabilidad por exclusión de 0,25% azul de tripano. La detección de micoplasma se efectuó usando el kit de detección MycoAlert[®] Mycoplasma (Ref LT07-318, Cambrex) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ensayo MycoAlert[®] es una prueba bioquímica selectiva que explota la actividad de las enzimas del micoplasma. Esos micoplasmas viables se lisan y las enzimas reaccionan con el sustrato MycoAlert[®] catalizando la conversión de ADP a ATP. Al medir el nivel de ATP en una muestra tanto antes como después de la adición del sustrato MycoAlert[®] se puede obtener una relación que es indicativa de la presencia o ausencia de micoplasma. El ensayo de micoplasmas se ensayó por duplicado a partir de sobrenadantes de cultivo de las líneas celulares y se comparó con controles negativos y positivos (conjunto control del ensayo MycoAlert[®] ref LT07-518, Cambrex) (procedimiento operativo estándar interno núm TEC-007/002). Ambas células tumorales de HCC1954 y SK-BR (5.000 células por pocillo) se dispusieron en placas de microtitulación de fondo plano de 96 pocillos (Ref 167008, Nunc, Dutscher, Brumath, Francia) y se incubaron a 37°C por 24 horas antes del tratamiento en 190 μl de medio de cultivo libre de fármaco enriquecido con 10% FBS. Ambas líneas de células tumorales HCC1954 y SK-BR-3 se incubaron por 72 horas con 5 concentraciones, en etapas de $\frac{1}{4}$ dilución, de las sustancias de ensayo (oscilando de 10^{-6} a 10^{-11} M) a

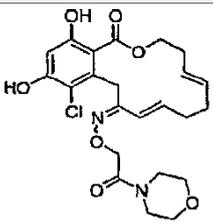
- ensayar además de paclitaxel (oscilando de 10^{-7} -12 a 10 M). Las células (190 μ l) se incubarán en un volumen final de 200 μ l de medio de cultivo enriquecido con 10% FBS que contiene las sustancias de ensayo a 37°C bajo 5% CO₂. Se realiza un experimento en donde cada concentración se emite por duplicado. Las células control se tratan con el correspondiente vehículo solo. Al final de los tratamientos, la actividad citotóxica se evalúa con un ensayo MTS. La actividad citotóxica *in vitro* de las sustancias de ensayo se revelaron con un ensayo MTS usando el compuesto de tetrazolio (MTS, 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxi fenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio) y un reactivo de acoplamiento de electrones llamado PMS (metosulfato de fenazina). Al igual que MTT, MTS es biorreducido por las células en un producto de formazan que es directamente soluble en medio de cultivo sin procesamiento, a diferencia de MTT.
- 10 Al final del tratamiento de las células, 40 μ l de una disolución de 0,22 μ m filtrada y recientemente combinada de MTS (20 ml at 2 mg/ml, Ref G1111A, Promega, Charbonnières, Francia) y PMS (1 ml a 0,92 mg/ml, Ref P9625, Sigma) en disolución salina tamponada con fosfato de Dulbecco (DPBS, Ref 17-513F, Cambrex), se añadieron a cada pocillo. Las placas de cultivo se incubaron durante 2 h a 37°C. La absorbancia (OD) se mide a 490 nm en cada pocillo usando un contador de multietiquetas VICTOR^{3™} 1420 (Wallac, PerkinElmer, Courtaboeuf, Francia). Solamente los
- 15 compuestos 2a-1, 2a-9, 2a-11, 2a-13 y 2a-16 se abarcan en la presente invención.

Tabla 5: Citotoxicidad de análogos de pochonin seleccionados contra células tumorales HCC1954 y SK-BR-3

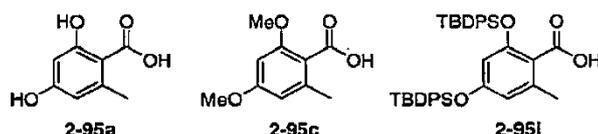
	Estructura	CE ₅₀ HCC1954	CE ₅₀ SK-BR-3
2a-1		320 nM	125 nM
	isómero E		
2a-22		9,8 μ M	3,8 μ M
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		
2a-3		3,0 μ M	4,5 μ M
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		
2a-4		>10 μ m	7,5 μ M
2a-5		9,5 μ M	2,5 μ M

	Estructura	CE ₅₀ HCC1954	CE ₅₀ SK-BR-3
2a-6		5,2 µM	>10 µM
2a-7		>10 µM	>10 µM
2a-8		>10 µM	>10 µM
2a-9	 isómero E	890 nM	450 nM
2a-10		>10 µM	>10 µM
2a-11		520 nM	310 nM
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		
2a-12		>10 µM	5,2 µM

	Estructura	CE ₅₀ HCC1954	CE ₅₀ SK-BR-3
2a-12		>10 μm	>10 μm
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		
2a-13	 isómero E	220 nM	120 nM
2a-14		1,2 μM	2,8 μM
2a-15		>10 μm	>10 μm
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		
2a-16		450 nM	550 nM
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		
2a-17		8,5 μM	3,5 μM
	mezcla de oximas 1:1		

	Estructura	CE ₅₀ HCC1954	CE ₅₀ SK-BR-3
2a-18		>10 μm	>10 μm
	mezcla de oximas 1:1 E:Z		

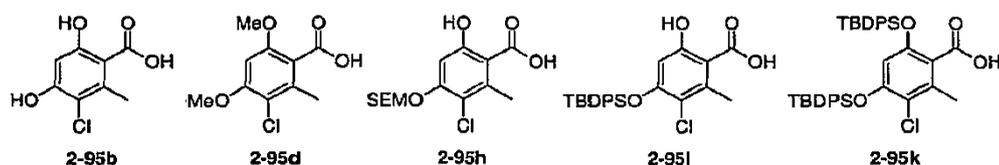
A continuación se presentan los procedimientos experimentales y datos de caracterización para los compuestos ilustrativos. Los compuestos y datos descritos a continuación se entienden como no limitativos.



- 5 Procedimiento general para la oxidación usando el sistema disolvente A: Una disolución del aldehído 2-94 (1,0 equiv.) en H₂O/THF/DMSO (20:10:1, 0,03 M) se trató subsiguientemente a 0°C con ácido sulfámico (3,5 equiv.) y una disolución de cloruro de sodio (3,25 equiv.) en H₂O. Después de 0,5-1 h agitando a esta temperatura, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, se lavó con NH₄Cl_{ac} saturado y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida proporcionó el correspondiente ácido 2-95 que se usó sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente.

2-95c: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 6,48 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

2-94j: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 7,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 4H), 7,47-7,35 (m, 10H), 7,31-7,21 (m, 6H), 6,31 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,93 (s, 9H).



- 15 Procedimiento general para la oxidación usando el sistema disolvente B: Una disolución del aldehído 2-94 (1,0 equiv.) en H₂O/THF/DMSO (:20:10, 0,03 M) se trató subsiguientemente a 0°C con ácido sulfámico (3,5 equiv.) y una disolución de cloruro de sodio (3,25 equiv.) en H₂O. Después de 12 h agitando a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con Et₂O, se lavó con NH₄Cl_{ac} saturado y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida proporcionó el correspondiente ácido 2-95 que se usó sin ninguna purificación adicional en la etapa siguiente. Para 2-95b, fueron necesarios 2,0 equiv. de ácido sulfámico para evitar la cloración excesiva. Para 2-95i y 2-95k, la reacción se completó después de 30 min a 0°C.

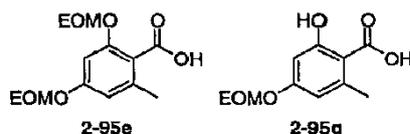
2-95b: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 6,48 (s, 1H), 2,70 (s, 3H).

2-95d: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 6,77 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,35 (s, 3H).

- 25 2-95h: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 6,71 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,85 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 1,00 (t, *J* = 8,2 Hz, 2H), 0,04 (s, 9H).

2-95i: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 7,82-7,80 (m, 4H), 7,55-7,48 (m, 6H), 6,02 (s, 1H), 2,74 (s, 3H), 1,17 (s, 9H).

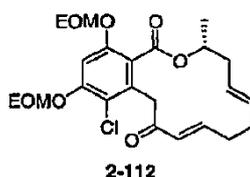
- 30 2-95k: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 7,48-7,34 (m, 12H), 7,23-7,16 (m, 8H), 5,93 (s, 1H), 2,54 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 1,02 (s, 9H).



Procedimiento general para la oxidación usando el sistema disolvente C: A una disolución del aldehído 2-94 (1,0 equiv.) en DMSO (0,4 M) a 0°C, se le añadieron lentamente en un modo secuencial, NaH₂PO₄·H₂O (5,0 equiv.) disuelto en H₂O (3 M) y NaClO₂ (5,0 equiv.) disuelto en H₂O (3 M). Después de agitar durante 12 h, la reacción se diluyó con Et₂O, se lavó con NH₄Cl_{ac.} saturado y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida resultó en el correspondiente ácido 2-95 que se usó sin purificación adicional en la etapa siguiente.

2-95e: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 6,76 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,25 (s, 4H), 3,75-3,69 (m, 4H), 2,31 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H).

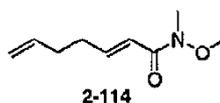
2-95g: ¹H RMN (400 MHz, (CD₃)₂CO, 25°C): δ = 12,13 (bs, 1H), 6,46 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,73 (q, *J* = 7,0 Hz, 4H), 2,58 (s, 3H), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).



1-Cloro-2,4-bis-etoximetoxi-7-metil-7,8,11,12-tetrahidro-16H-6-oxa-benzociclotetradeceno-5,15-diona (2-112): Una disolución 2 mM del compuesto 2-111 (200 mg, 0,38 mmol) en tolueno anhidro (190 ml) se trató con 10% mol de catalizador Grubbs II (30 mg, 0,038 mmol) y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción se pasó luego por un lecho de sílice, que se lavó con CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25% gradiente EtOAc/hexano) proporcionó el macrociclo 2-112 puro (167 mg, 94%). ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆, 25°C): δ = 7,27 (s, 1H), 6,85 (dt, *J* = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 6,15 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,16-4,94 (m, 7H), 4,41 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,61-3,45 (m, 4H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,86-1,62 (m, 4H), 1,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1,11 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆, 25°C): δ = 193,5, 166,4, 155,0, 154,1, 146,0, 133,7, 131,5, 128,8, 127,7, 121,2, 118,1, 102,9, 93,7, 93,6, 71,6, 64,4, 64,4, 45,0, 39,2, 30,7, 30,4, 19,3, 14,9, 14,8; I.R. (película): ν_{máx} = 2917, 1720, 1690, 1622, 1591, 1320, 1255, 1120, 1037 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₄H₃₁O₇ClNa: 489,1651, encontrado 489,1737 [M+Na⁺]. (-)-(2R): [α]_D²⁵ = -24,0 (c 0,59, CHCl₃).

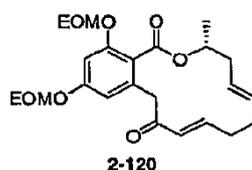


Pochonin D (2-85): El compuesto 2-112 (50 mg, 0,1 mmol) se agitó durante 2 h en una mezcla 5:1 de CH₂Cl₂/TFA (3 ml). La concentración a presión reducida, seguida de cromatografía rápida (gel de sílice, 0-33% gradiente EtOAc/hexano) proporcionó el pochonin D sintético 2-85 (25 mg, 72%). Se descubrió que el pochonin D sintético tenía ¹H RMN idéntico al pochonin D natural. ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆, 25°C): δ = 12,42 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,67-6,62 (m, 1H), 5,82 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,17-5,12 (m, 1H), 5,00-4,92 (m, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,28 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,18 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 2,54-2,47 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 5H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 11,73 (s, 1H), 6,76-6,69 (m + s, 2H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,46-5,40 (m, 1H), 5,31-5,15 (m, 2H), 4,37 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 2,68-2,61 (m, 1H), 2,39-2,03 (m, 5H), 1,34 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD, 25°C): δ = 6,74 (dt, *J* = 15,5, 7,6 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 5,83 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 5,36-5,22 (m, 3H), 4,25 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 17,7 Hz, 1H), 2,54-2,47 (ddd, *J* = 14,5, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,31-2,15 (m, 5H), 1,31 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆, 25°C): δ = 194,2, 169,9, 164,3, 157,3, 146,1, 137,1, 131,9, 128,1, 126,2, 115,5, 107,5, 103,6, 72,4, 45,0, 36,4, 31,0, 30,8, 17,2; I.R. (KBr): ν_{máx} = 2936, 1654, 1603, 1347, 1313, 1239 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₁₈H₁₉O₅ClNa: 373,0813, encontrado 373,0903 [M+Na⁺]. (+)-(2R): [α]_D²⁵ = +11,1 (c 0,72, CHCl₃).



Metoxi-metil-amida del ácido hepta-2,6-dienoico (2-114): A una disolución de 2-cloro -*N*-metoxi-*N*-metilacetamida (6,0 g, 48,8 mmol) en DMF seca (20 ml) a 23°C se le añadieron 3-mercaptofenol (4,44 ml, 48,8 mmol) y K₂CO₃ (6,7

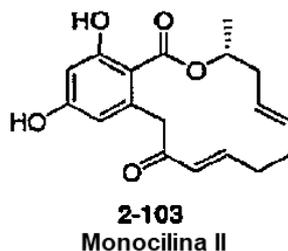
g, 48,8 mmol). La suspensión resultante se agitó a 23°C durante la noche. Después de este periodo de tiempo, se añadió la resina Merrifield (24 g, < 2 mmol.g⁻¹, < 48,8 mmol) a la mezcla seguida de K₂CO₃ (11,4 g, 83,0 mmol) además de TBAI (cantidad catalítica), y la suspensión se calentó hasta 50°C. Después de 12 horas a esta temperatura, la resina se filtró y lavó varias veces: HCl_{ac.} (50 ml), MeOH (50 ml), CH₂Cl₂ (50 ml) y Et₂O (50 ml). La resina se secó a presión reducida hasta masa constante de 29,2 g. El aumento de masa final (5,2 g, 27,3 mmol) indicó una carga estimada de 0,81 mmol.g⁻¹. La resina 2-49 (10 g, 0,81 mmol.g⁻¹) se suspendió en una mezcla 1:1 de HFIP/CH₂Cl₂ (50 ml). A esta suspensión, se añadió H₂O₂ (3 ml, 16,0 mmol) a 23°C y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. La resina 2-113 se filtró luego, se lavó usando MeOH (50 ml), CH₂Cl₂ (50 ml) y Et₂O (50 ml) y se secó a presión reducida hasta masa constante antes del uso subsiguiente. La resina 2-113 (4,0 g, < 0,81 mmol.g⁻¹) se suspendió en DMSO (40 ml) seguida de adición de *t*BuOK (336 mg, 3,0 mmol). Después de agitar la reacción durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió 5-yodo-1-penteno (588 mg, 3,0 mmol) a la suspensión y la mezcla se agitó durante 3 h. La resina se filtró, se lavó y se secó como antes. Luego se suspendió en tolueno y se calentó a 80°C. Después de 8 horas a esta temperatura, la resina se filtró y lavó varias veces con más tolueno: Las disoluciones de tolueno combinadas se evaporaron para dar el compuesto puro 2-114 en la forma de un aceite incoloro (321 mg, 77%) con 95% pureza según lo juzgado por RMN. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 6,94 (dt, *J* = 15,7, 6,7 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,84-5,74 (m, 1H), 5,02 (dd, *J* = 17,4, 1,7 Hz, 1H), 4,97 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,34-2,29 (m, 2H), 2,23-2,18 (m, 2H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 166,8, 146,7, 137,3, 119,1, 115,3, 61,6, 32,3, 31,7, (no se detecta un carbono); I.R. (película): ν_{máx} = 2934, 1681, 1638, 1378, 1179 cm⁻¹.



2,4-Bis-etoximetoxi-7-metil-7,8,11,12-tetrahidro-16H-6-oxa-benzociclotetradeceno-5,15-diona (2-120). Una disolución 2 mM del compuesto bruto 2-119 (1,5 mg, 1,5 mmol) en tolueno anhidro (750 ml) se trató con 10% mol de catalizador Grubbs II (139 mg, 0,15 mmol) y se calentó a 80°C durante la noche. La mezcla de reacción bruta se pasó luego por un lecho de sílice, que se lavó con CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el macrociclo 2-120 puro (260 mg, 40% en dos etapas). ¹H RMN (400 MHz, C₆D₆, 25°C): δ = 7,08 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 6,17 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 5,34-4,90 (m, 7H), 4,41 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,75 (d, *J* = 14,5 Hz, 1H), 3,59-3,45 (m, 4H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,95-1,61 (m, 4H), 1,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, C₆D₆, 25°C): δ = 196,0, 167,2, 159,5, 156,6, 147,6, 135,8, 131,5, 130,2, 128,5, 119,1, 109,7, 102,3, 93,3, 92,9, 71,0, 64,2, 64,0, 44,5, 39,6, 30,9, 30,2, 20,1, 14,8, 14,8; I.R. (película): ν_{máx} = 2976, 1717, 1602, 1438, 1284, 1155, 1110, 1036, 1018 cm⁻¹; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₄H₃₂O₇Na: 455,2040, encontrado 455,2135 [*M*+Na⁺]. (-)-(2R): [α]_D²⁵ = -50,3 (c 1,00, CHCl₃).

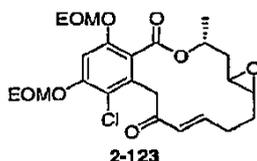


Pochonin D (2-85) usando reactivos unidos a polímero: se añadió PS-TsOH (300 mg, 3,2 mmol.g⁻¹) a una disolución del compuesto 2-112 (50 mg, 0,1 mmol) en MeOH (3 ml) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el pochonin sintético D 2-85 (32 mg, 90%).

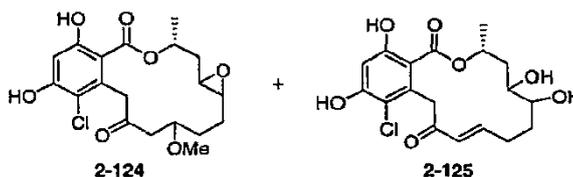


Monocilina D (2-103) usando reactivos unidos a polímero: se añadió PS-TsOH (145 mg, 3,2 mmol.g⁻¹) a una disolución del compuesto 2-120 (20 mg, 0,05 mmol) en MeOH (1,5 ml) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó la monocilina sintética II 2-103

pura (14 mg, 92%). ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,49 (s, 1H), 6,70-6,62 (m, 1H), 6,49 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,08-4,95 (m, 2H), 4,82-4,75 (m, 1H), 4,14 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,71 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 2H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 195,7, 170,3, 166,5, 161,3, 146,1, 140,5, 131,7, 129,9, 126,5, 112,4, 102,8, 72,2, 49,1, 36,6, 31,0, 30,6, 17,5, (no se detecta un carbono); I.R. (KBr): ν_{max} = 2936, 1654, 1603, 1347, 1313, 1239 cm^{-1} ; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_5$ requiere 317,3980, encontrado 317,3978 [$M+\text{H}^+$]. (+)-(2R): $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ = + 40,6 (c 0,18, CHCl_3).

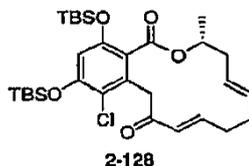


Macrociclo 2-122: A una disolución del compuesto 2-112 (50 mg, 0,11 mmol) en CH_3CN (5 ml) a 0°C se le añadió DMDO recién preparado (275 μl , 0,11 mmol, 0,04 M en acetona) y la mezcla se agitó durante 1,5 h. Después de la evaporación de los disolventes a presión reducida, la purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-70% gradiente Et_2O /hexano) proporcionó el compuesto 2-122 (41 mg, 79%) en la forma de una mezcla 1:1 de dos diastereoisómeros. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,12 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,90-6,76 (m, 2H), 6,11 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,37-5,27 (m, 6H), 5,26-5,21 (m, 4H), 4,14 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,82-3,70 (m, 9H), 2,81-2,78 (m, 1H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,67-2,62 (m, 2H), 2,38-2,11 (m, 8H), 2,05-2,03 (m, 1H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,41 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,27-1,22 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 195,1 (x 2), 166,7, 166,3, 154,9, 154,8, 154,0, 153,5, 147,8, 147,4, 132,9, 132,4, 129,1, 129,0, 119,7 (x 2), 118,0, 117,9, 102,9, 102,8, 93,9 (x 2), 93,6 (x 2), 71,1, 70,4, 64,8 (x 2), 64,6 (x 2), 58,4, 57,6, 56,9, 55,1, 43,4 (x 2), 39,0, 37,9, 29,9, 29,7, 27,9 (x 2), 18,4, 18,0, 15,0 (x 4); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClO}_8$: 483,1780, encontrado 483,1814 [$M+\text{H}^+$].

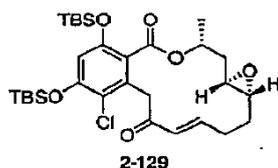


Macrociclos 2-124 y 2-125: Se añadió PS-TsOH (264 mg, 3,2 $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del compuesto 2-123 (41 mg, 85 μmol) en MeOH (3 ml) y la suspensión se agitó a 40°C hasta que se consumió todo el material de partida (~1 h). La mezcla de reacción se filtró y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. El análisis L.C./M.S. de la mezcla bruta demostró claramente 2 picos correspondientes a la adición de metanol en la olefina conjugada (2-124) y la apertura del epóxido como un diol (2-125).

2-125 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , 25°C): δ = 7,19 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,20 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 4,50 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ClO}_7$: 385,1054, encontrado 385,0944 [$M+\text{H}^+$]. 2-124: el compuesto 2-124 que se caracterizó como la adición de MeOH en el sistema α,β -conjugado basado en protones olefínicos libres en la RMN (no es posible una asignación detallada ya que el producto 2-124 representa una mezcla de 4 compuestos); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ClO}_7$: 399,1211, encontrado 399,1030 [$M+\text{H}^+$].



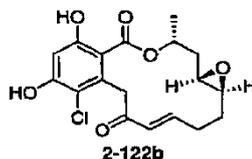
Macrociclo 2-128: Una disolución 2 mM del compuesto 2-127 (140 mg, 0,23 mmol) en tolueno anhidro (115 ml) se trató con 10% mol de catalizador Grubbs II (18,4 mg, 0,023 mmol) y se calentó hasta 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un lecho de sílice, que se lavó con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25% gradiente EtOAc/hexano) proporcionó el macrociclo 2-128 (116 mg, 87%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,71 (dt, J = 15,3, 7,3 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,81 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 5,04-5,03 (m, 1H), 3,89 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 3,57 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 2,31-2,04 (m, 6H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,28-0,24 (m, 12H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 195,8, 166,8, 152,9, 151,7, 146,5, 132,7, 131,9, 128,6, 126,8, 122,8, 119,7, 110,7, 71,9, 45,6, 38,5, 30,9, 25,7 (x 4), 25,6 (x 4), 18,7, 18,3, -4,1 (x 2), -4,4 (x 2); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{47}\text{ClO}_5\text{Si}_2\text{Na}$: 601,2543, encontrado 601,2568 [$M+\text{Na}^+$].



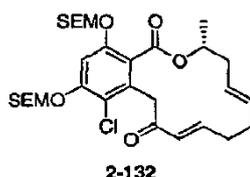
Macrocielo 2-129: Una disolución acuosa de Na₂·EDTA (700 μl, 4 x 10⁻⁴M) se añadió a una disolución del compuesto 2-128 (80 mg, 0,14 mmol) en una mezcla 2:1 de dimetoximetano/acetronitrilo (2,1 ml). La mezcla resultante se enfrió hasta 0°C y se trató con trifluoroacetona (150 μl) añadida con jeringa pre-enfriada. Una mezcla de bicarbonato de sodio (88 mg, 1,05 mmol) y Oxona (430 mg, 0,70 mmol) se añadió en porciones en un periodo de ~1 h a esta disolución homogénea. A la reacción le siguió la TLC que se completó en 2 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (10 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto puro 2-129 (66 mg, 93%) como una mezcla de 2 diastereoisómeros en una relación 3:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 6,90-6,77 (m, 1,33H), 6,45 (s, 1,33H), 6,06 (d, *J* = 15,8 Hz, 1,33H), 5,31-5,29 (m, 1H), 5,29-5,21 (m, 0,33H), 4,03 (d, *J* = 18,1 Hz, 1,33H), 3,63 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,82-2,80 (m, 1,33H), 2,74-2,71 (m, 1,33H), 2,62-2,60 (m, 1,33H), 2,41-2,11 (m, 4,6H), 2,02-1,95 (m, 0,33H), 1,80-1,78 (m; 1H), 1,78-1,68 (m, 0,7H), 1,41 (d, *J* = 6,4 Hz, 3,9H), 1,05 (s, 12H), 0,97 (s, 12H), 0,26 (s, 16H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,4, 195,1, 167,0, 166,2, 153,1 (x 2), 152,1, 151,5, 147,8, 146,9, 132,9, 132,2, 129,0, 128,3, 122,2, 121,4, 120,0, 119,7, 110,6, 110,3, 71,3, 70,1, 58,2, 57,9, 56,6, 55,2, 44,7, 43,9, 38,7, 37,6, 30,1, 29,4, 28,3, 27,5, 25,7 (x 4), 25,6 (x 4), 25,5 (x 4), 25,4 (x 4), 20,8, 17,8, -3,9, -4,0, -4,3 (x 3), -4,4 (x 3); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₃₀H₄₈O₆ClSi₂: 595,2672, encontrado 595, 2698 [M+H⁺].



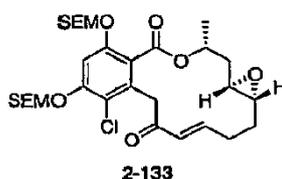
Pochonin A (2-122): Se añadió TBAF (244 μl, disolución 1M en hexano, 0,24 mmol) a una disolución del compuesto 2-129 (66 mg, 0,11 mmol) en THF (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción luego se inactivó con NH₄Cl_{ac} saturado (8 ml), se extrajo varias veces con EtOAc (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La concentración a presión reducida seguida de purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-70 % Et₂O/hexano proporcionó dos diastereoisómeros diferentes pochonin A (2-122) y su diastereoisómero 2-122b como una mezcla 3:1 (80% rendimiento). Los isómeros se separaron por TLC preparativa con una mezcla 3:1 de Et₂O/hexano ¹H RMN (400 MHz, [D₆]DMSO, 25°C): δ = 10,81 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 6,97-6,89 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,08 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,15-5,13 (m, 1H), 4,19 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 4,09 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 1,80-1,78 (m, 2H), 1,32 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 11,85 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,12 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,32-5,31 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 18,1 Hz, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,58-2,56 (m, 2H), 2,47-2,43 (m, 1H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,51 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 0,94-0,90 (m, 1H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,0, 170,0, 164,1, 156,4, 147,5, 135,7, 129,9, 115,0, 107,3, 103,8, 72,2, 57,0, 55,5, 45,1, 36,3, 30,9, 29,1, 17,9; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₁₈H₁₉ClO₆Na: 389,0762, encontrado 389,0724 [M+Na⁺]. (-)-(2*R*, 4*R*, 5*R*): [α]_D²⁵ = -7,0 (c 0,11, CHCl₃).



Compuesto 2-122b: ¹H RMN (400 MHz, [D₆]DMSO, 25°C): δ = 10,74 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,02 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 5,18 (m, 1H), 4,32 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,96 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,34-2,26 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 1H), 1,70-1,63 (m, 1H), 1,22 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1H enmascarado por el pico de disolvente; ¹H RMN (400 MHz, EDCl₃, 25°C): δ = 11,37 (s, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,24 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,39-5,37 (m, 1H), 4,52-4,36 (m, 2H), 2,72-2,62 (m, 2H), 2,56-2,52 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 1H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1H enmascarado por el pico de disolvente; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₁₈H₁₉ClO₆Na: 389,0762; encontrado 389,0796 [M+Na⁺]. (+)-(2*R*, 4*S*, 5*S*): [α]_D²⁵ = +13,8 (c 0,13, CHCl₃).



Macrociclo 2-132: Una disolución 2 mM del compuesto 2-131 (166 mg, 0,26 mmol) en tolueno anhidro (130 ml) se trató con 10% mol de catalizador Grubbs II (20,8 mg, 0,026 mmol) y se calentó hasta 80°C durante 12 h. La mezcla de reacción luego se filtró a través de un lecho de sílice, que se lavó con CH₂Cl₂. Los filtrados combinados se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25% gradiente EtOAc/hexano) proporcionó el macrociclo 2-132 (136 mg, 87%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,08 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 5,89 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,35-5,24 (m, 6H), 5,09-5,05 (m, 1H), 4,02 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 5H), 2,37-2,08 (m, 6H), 1,39 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1,02-0,97 (m, 4H), 0,04 (s, 18H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,7, 166,8, 154,6, 153,9, 147,0, 132,8, 131,7, 128,6, 127,5, 120,6, 117,8, 102,7, 93,7, 93,3, 71,9, 66,9, 66,6, 44,7, 39,2, 30,8 (x 2), 19,5, 18,0, 17,9, -1,4 (x 6); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₃₀H₄₇O₇ClSi₂H₂O: 628,2649, encontrado 628,2870 [*M*+H₂O]. (-)-(2*R*): [α]_D²⁵ = -16,3 (c 0,85, CHCl₃).



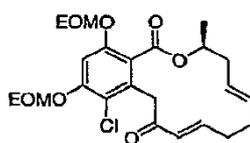
Macrociclo 2-133: Una disolución acuosa de Na₂•EDTA (350 μl, 4 x 10⁻⁴M) se añadió a una disolución del compuesto 2-132 (40 mg, 65 μmol) en una mezcla 2:1 de dimetoximetano/acetonitrilo (1,1 ml). La disolución resultante se enfrió hasta 0°C y se añadió trifluoroacetona (75 μl) con jeringa pre-enfriada. Una mezcla de bicarbonato de sodio (44 mg, 0,5 mmol) y Oxona (215 mg, 0,35 mmol) se añadió luego en porciones en un periodo de ~1 h a esta disolución homogénea. A la reacción le siguió la TLC que se completó en 2 h. La mezcla de reacción se vertió luego en agua (5 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. La eliminación del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto puro 2-133 (34 mg, 82%) como una mezcla de dos diastereoisómeros 1:1. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,11 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,91-6,76 (m, 2H), 6,12 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 6,06 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,36-5,31 (m, 6H), 5,23-5,22 (m, 4H), 4,15 (d, *J* = 16,9 Hz, 1H), 4,13 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 4,05 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,85-3,75 (m, 9H), 2,81-2,79 (m, 1H), 2,75-2,73 (m, 1H), 2,68-2,62 (m, 2H), 2,42-2,29 (m, 10H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,41 (d, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,39 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,02-0,96 (m, 8H), 0,03 (s, 36H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,1 (x 2), 166,8, 166,3, 154,9 (x 2), 154,2, 153,7, 147,8, 147,4, 132,9, 132,4, 129,1, 129,0, 119,8, 119,6, 117,9, 117,8, 102,8, 102,7, 93,7 (x 2), 93,4 (x 2), 71,1, 70,3, 66,9, 66,8, 66,6, 66,5, 58,4, 57,6, 56,9, 55,1, 43,5 (x 2), 38,9, 37,9, 29,9, 29,7, 27,9 (x 2), 20,7 (x 2), 18,4, 18,0, 17,9 (x 2), -1,40 (x 12); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₃₀H₄₈O₈ClSi₂: 627,2571, encontrado 627,2551 [*M*+H⁺].



Pochonin A (2-122) del macrociclo 2-133: Una disolución del compuesto 2-133 (21 mg, 33 μmol) en CH₂Cl₂ (2,5 ml) se trató a temperatura ambiente con MgBr₂•Et₂O (69 mg, 0,27 mmol). A la reacción le siguió L.C./M.S. hasta que comenzó a aparecer bromohidrina (~1 h). La reacción luego se diluyó con EtOAc (5 ml), se lavó con NH₄Cl_{ac} saturado (5 ml) y se secó sobre MgSO₄. Después de la concentración a presión reducida, la purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-70% gradiente Et₂O/hexano) proporcionó pochonin A (2-122) (8,6 mg, 70%) como una mezcla 1:1 de diastereoisómeros.

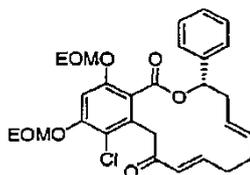
Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 2-110a-g y 2-117a-g: Una disolución del ácido 2-95a o 2-95b (1,0 equiv.), alcohol homoalílico (*R*)-120a-g o (*S*)-120a-g (1,0 equiv.) y tris-(3-cloro fenil)fosfina (2,0 equiv.) en tolueno anhidro (0,05 M) se trató a temperatura ambiente con PS-DEAD (2,5 equiv., 1,3 mmol•g⁻¹). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se filtró sobre sílice y se lavó con hexano/EtOAc (10/1, 100 ml) y hexano/EtOAc (3/1, 100 ml). La mezcla 3:1 se concentró a presión reducida para dar el compuesto 2-115a-g o 2-116a-g (60-80%). Sin purificación adicional, el compuesto 2-115a-g o 2-116a-g (1,0 equiv.) y TBAI (cantidad catalítica) se disolvieron en DMF (0,15 M) y se trataron con diisopropiletilamina (4,0 equiv.) y cloro metiletil éter (4,0 equiv.). Después de agitar durante la noche a 80°C, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó varias veces con disolución saturada de NH₄Cl_{ac}. La fase orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida para dar los compuestos 2-110a-g y 2-117a-g (80-90%).

- 5 Procedimiento general para la síntesis de los compuestos 2-119a-gy 2-140a-g: Una disolución del compuesto 2-110a-g o 2-117a-g (1,0 equiv.) en THF anhidro (0,2 M) enfriada a -78°C se trató con LDA recién preparada (2,0 equiv.). Inmediatamente después, se añadió la amida de Weinreb α,β -insaturada 2-114 a la disolución enfriada (1,0 equiv.). La mezcla resultante se agitó luego durante 10 min a -78°C y se inactivó por adición de resina Amberlite® (20 equiv.). Tras calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se filtró en una almohadilla de sílice y se lavó con EtOAc. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto deseado 2-118a g o 2-119a-g. Este compuesto se usó directamente en la reacción de metatesis sin ninguna purificación adicional. Cuando X = H, se observó 20% del correspondiente compuesto de 1,4-adición y una fracción de la mezcla se purificó por caracterización de los compuestos 2-119a-g y 2-140a-g (gel de sílice, 0-20% gradiente EtOAc/hexano).
- 10 Procedimiento general para la reacción de metatesis.. Una disolución de 2-118a-g o 2-119a-g bruta (o mezcla 2-119a-g o 2-140a-g cuando X = H) en tolueno anhidro (2 mM) se trató con Grubbs' II (0,10 equiv.) y se calentó a 80°C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se filtró a través de un lecho de gel de sílice, se lavó con CH₂Cl₂ seguido de una mezcla de EtOAc/ciclohexano 1:1, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-25% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto
- 15 2-112a-g o 2-120a-g (y 2-121a-g) (38-70% en dos etapas).



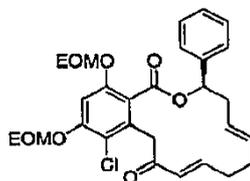
(S)-2-112

- 20 Compuesto (S)-2-112: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,10 (s, 1H), 6,75-6,71 (m, 1H), 5,88 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,27-5,20 (m, 2H), 5,25 (s, 2H), 5,08-5,04 (m, 1H), 4,01 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,82-3,73 (m, 5H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,38 (d, *J* = 5,8 Hz, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,5, 166,7, 154,6, 153,8, 147,1, 132,8, 131,6, 128,6, 127,5, 120,7, 117,8, 103,0, 94,0, 93,7, 72,0, 64,8, 64,6, 44,7, 39,1, 30,8, 19,4, 15,0, 2C ausente; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₄H₃₁O₇ClNa: 489,1551, encontrado 489,1651 [*M*+Na⁺]. (+)-(2S): [α]_D²⁵ = + 25,0 (c 1,00, CHCl₃).



(R)-2-112a

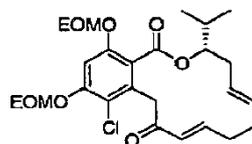
- 25 Compuesto (R)-2-112a: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,49-7,47 (m, 2H), 7,40-7,29 (m, 3H), 7,10 (s, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 5,98 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,78 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,44-5,30 (m, 4H), 5,15 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,07 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,38-2,29 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H), 1,25 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 1,17 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,7, 166,7, 154,8, 154,2, 147,3, 140,7, 133,3, 132,1, 128,5, 128,3 (x 2), 128,2, 127,9, 127,7, 126,7 (x 2), 120,1, 118,1, 102,9, 93,9, 93,4, 77,4, 64,8, 64,4, 44,5, 40,5, 30,7, 15,0, 14,9; HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₉H₃₃O₇ClNa: 551,1680, encontrado 551,1807 [*M*+Na⁺]. [α]_D²⁵ = - 40,4 (c 0,79, CHCl₃).



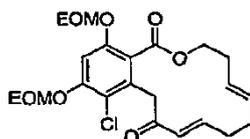
(S)-2-112a

- 35 Compuesto (S)-2-112a: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,53-7,51 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 6,02 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 5,78 (dd, *J* = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 5,46-5,33 (m, 4H), 5,19 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 5,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 3,94 (d, *J* = 17,5 Hz, 1H), 3,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,21 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 195,7, 166,7, 154,8, 154,2, 147,3, 140,7, 133,2, 132,1, 128,5, 128,2, 127,9, 127,7, 126,7, 120,1, 118,0, 102,8, 93,9, 93,5, 77,4, 64,8, 64,4, 44,5, 40,5, 30,7, 15,0, 14,9, (no se detecta un carbono); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₉H₃₃O₇ClNa: 551,1680, encontrado 551,1704 [*M*+Na⁺]. [α]_D²⁵ = + 48,8 (c 1,00, CHCl₃).

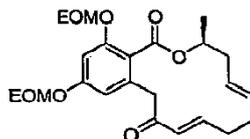
- 40

**(R)-2-112d**

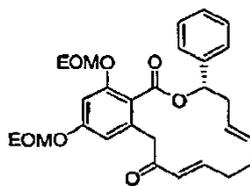
5 Compuesto (R)-2-112d: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,14 (s, 1H), 6,72-6,66 (m, 1H), 5,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,33-5,17 (m, 6H), 4,92-4,88 (m, 1H), 4,21 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,79-3,67 (m, 4H), 2,33-2,17 (m, 5H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 5,8 Hz, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 195,7, 167,1, 154,7, 154,4, 147,4, 133,7, 131,2, 128,8, 128,4, 119,7, 118,0, 102,7, 93,9, 93,5, 80,0, 64,8, 64,5, 44,1, 32,3, 31,2, 30,7, 30,6, 18,3, 17,2, 15,0, 14,9; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{O}_7\text{ClNa}$: 517,1964, encontrado 517,1844 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]^{25}_D = +21,3$ (c 1,00, CHCl_3).

**2-112g**

10 Compuesto 2-112g: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,12 (s, 1H), 6,76-6,70 (m, 1H), 5,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,33 (s, 2H), 5,26 (s, 2H), 5,24-5,16 (m, 2H), 4,25 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 3,82-3,73 (m, 6H), 2,40-2,36 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 4H), 1,27-1,23 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 195,2, 167,2, 154,6, 153,4, 146,8, 132,3, 131,3, 128,9, 128,5, 121,0, 117,8, 103,0, 94,0, 93,7, 64,8, 64,7, 64,6, 45,4, 31,9, 31,0, 30,7, 15,0, 15,0; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Cl}$: 453,1675, encontrado 453,1672 [$M+\text{H}^+$].

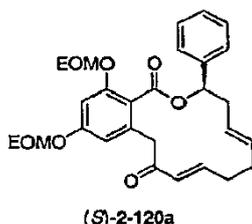
**(S)-2-120**

15 Compuesto (S)-2-120: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,81-6,72 (m, 1H), 6,74 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,38-5,33 (m, 2H), 5,22-5,13 (m, 5H), 4,06 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,75-3,65 (m, 4H), 3,46 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,37-2,22 (m, 4H), 2,18-2,02 (m, 2H), 1,39 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,4, 167,7, 159,0, 156,1, 148,9, 135,0, 131,7, 129,8, 128,5, 118,5, 109,7, 102,2, 93,4, 93,0, 71,5, 64,5, 64,4, 44,3, 39,5, 30,9, 30,6, 20,2, 15,0 (x 2); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{O}_7\text{Na}$: 455,2040, encontrado 455,1901 [$M+\text{Na}^+$]. (+)-(2S): $[\alpha]^{25}_D = +59,5$ (c 1,00, CHCl_3).

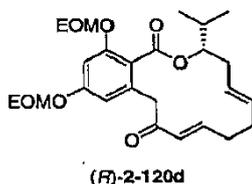
**(R)-2-120a**

25 Compuesto (R)-2-120a: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,56-7,54 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 6,89-6,82 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 11,7, 2,4 Hz, 1H), 5,53-5,51 (m, 2H), 5,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,54-3,45 (m, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,55-2,51 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 2H), 2,23-2,06 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,14 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,6, 167,4, 159,3, 156,6, 149,0, 140,8, 135,6, 132,2, 129,9, 128,5, 128,2 (x 2), 127,9, 126,9 (x 2), 117,9, 109,9, 102,3, 93,2, 93,0, 76,6, 64,4, 64,3, 44,4, 40,5, 31,0, 30,6, 15,0, 14,9; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$: 517,2197, encontrado 517,2062 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]^{25}_D = -108,3$ (c 1,00, CHCl_3).

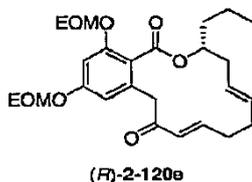
30



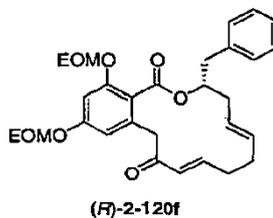
5 Compuesto (S)-2-120a: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,56-7,54 (m, 2H), 7,41-7,29 (m, 3H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,78 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,07 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,98 (dd, J = 11,4, 2,0 Hz, 1H), 5,53-5,51 (m, 2H), 5,20 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,18 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 5,07 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,74-3,69 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 3H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,55-2,52 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,23-2,09 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,15 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,6, 167,5, 159,3, 156,6, 149,0, 140,8, 135,6, 132,2, 129,9, 128,5, 128,2 (x 2), 127,9, 126,9 (x 2), 117,9, 110,0, 102,3, 93,2, 93,0, 76,6, 64,4, 64,3, 44,4, 40,5, 31,0, 30,6, 15,0, 14,9; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{O}_7\text{Na}$: 517,2197, encontrado 517,2049 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]_D^{25} = +81,6$ (c 1,00, CHCl_3).



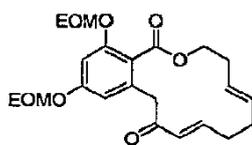
10
15
15 Compuesto (R)-2-120d: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,83 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,79-6,72 (m, 1H), 6,61 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,38-5,36 (m, 2H), 5,26-5,09 (m, 5H), 4,30 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 4H), 3,46 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,33-2,26 (m, 4H), 2,18-2,14 (m, 2H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,05 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,9, 167,6, 159,2, 156,9, 149,2, 136,4, 131,5, 129,9, 129,2, 117,4, 109,8, 102,0, 93,3, 93,0, 78,9, 64,4 (x 2), 44,2, 33,0, 32,0, 31,0, 30,4, 18,3, 17,2, 15,0 (x 2); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$: 483,2353, encontrado 483,2215 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]_D^{25} = +52,8$ (c 1,00, CHCl_3).



20
20 Compuesto (R)-2-120e: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,77 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,57 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,37-5,32 (m, 2H), 5,21-5,14 (m, 5H), 4,17 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,73-3,65 (m, 4H), 3,45 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 2,39-2,20 (m, 4H), 2,17-2,00 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 2H), 1,22 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,18 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 7,3 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,7, 167,6, 159,1, 156,6, 149,0, 135,8, 131,5, 129,9, 128,7, 117,9, 109,8, 102,1, 93,3, 93,0, 74,5, 64,4, 64,3, 44,2, 37,3, 37,0, 31,0, 30,5, 18,2, 15,0, 14,9, 14,2, $[\alpha]_D^{25} = -1,3$ (c 1,00, CHCl_3).

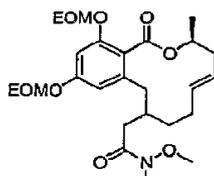


25
30 Compuesto (R)-2-120f: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,39-7,33 (m, 4H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,02 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,35-5,29 (m, 2H), 5,27-5,20 (m, 5H), 4,16 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,79-3,70 (m, 4H), 3,52 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 13,4, 4,1 Hz, 1H), 2,78 (dd, J = 13,5, 9,4 Hz, 1H), 2,37-2,12 (m, 5H), 2,06-2,02 (m, 1H), 1,26 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,24 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,6, 167,8, 159,2, 156,5, 149,0, 137,3, 135,5, 131,8, 129,9, 129,5 (x 2), 128,6 (x 2), 128,4, 126,7, 118,1, 109,9, 102,3, 93,5, 93,1, 75,8, 64,6, 64,4, 44,4, 41,0, 36,2, 31,0, 30,6, 15,0 (x 2); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{Na}$: 531,2359, encontrado 531,2350 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]_D^{25} = -24,1$ (c 0,33, CHCl_3).



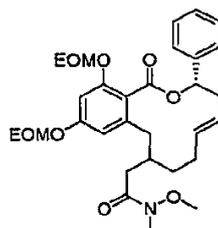
2-120g

5 Compuesto 2-120g: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,85-6,78 (m + s, 2H), 6,56 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,38-5,34 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,33 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,75-3,70 (m, 6H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,19 (bs, 4H), 1,27-1,20 (m, 6H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 197,2, 168,1, 159,1, 155,8, 148,6, 134,5, 131,7, 129,8, 129,1, 118,9, 109,9, 102,4, 93,6, 93,1, 64,5, 64,5, 64,4, 45,4, 31,9, 31,1, 30,8, 15,0, 15,0; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_7\text{Na}$: 441,1884, encontrado 441,1888 [$M+\text{Na}^+$].



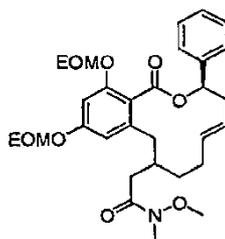
(S)-2-121

10 Compuesto (S)-2-121: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, EDCl_3 , 25°C): δ = 6,77-6,72 (m, 1H), 6,57-6,47 (m, 1H), 5,62-5,35 (m, 3H), 5,24-5,16 (m, 4H), 3,77-3,70 (m, 4H), 3,62-3,60 (m, 1,5H), 3,53-3,49 (m, 1,5H), 3,17-3,11 (m, 3H), 3,04-2,97 (m, 1H), 2,57-2,44 (m, 2H), 2,36-1,99 (m, 6H), 1,37-1,33 (m, 3H), 1,28-1,21 (m, 8H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{O}_8\text{NNa}$: 516,2568, encontrado 516,2596 [$M+\text{Na}^+$].



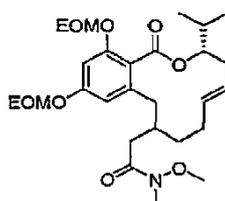
(R)-2-121a

15 Compuesto (R)-2-121a: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,51-7,42 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 3H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,60-6,49 (m, 1H), 6,45-6,31 (m, 1H), 5,73-5,39 (m, 2H), 5,23-5,00 (m, 4H), 3,75-3,69 (m, 2H), 3,56-3,34 (m, 6H), 3,19-3,09 (m, 3H), 2,66-2,08 (m, 8H), 1,31-1,19 (m, 5H), 1,10-1,04 (m, 3H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{NNa}$: 578,2724, encontrado 578,2715 [$M+\text{Na}^+$].



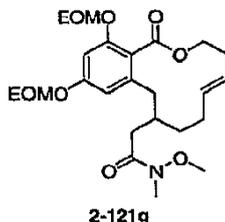
(S)-2-121a

20 Compuesto (S)-2-121a: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,51-7,42 (m, 2H), 7,38-7,29 (m, 3H), 6,73-6,70 (m, 1H), 6,60-6,49 (m, 1H), 6,45-6,31 (m, 1H), 5,73-5,42 (m, 2H), 5,25-5,01 (m, 4H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,62-3,34 (m, 6H), 3,20-3,09 (m, 3H), 2,66-2,50 (m, 2H), 2,22-2,12 (m, 4H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,31-1,19 (m, 5H), 1,10-1,04 (m, 3H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{41}\text{O}_8\text{NNa}$: 578,2724, encontrado 578,2720 [$M+\text{Na}^+$].



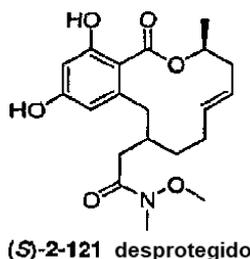
(R)-2-121d

Compuesto (R)-2-121d: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,77 (s, 1H), 6,52 (s, 0,5H), 6,46 (s, 0,5H), 5,59-5,37 (m, 2H), 5,21-5,18 (m, 4H), 5,09-4,92 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 4H), 3,53-3,48 (m, 3H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 3H), 2,65-2,47 (m, 3H), 2,29-2,04 (m, 6H), 1,89-1,72 (m, 2H), 1,31-1,20 (m, 6H), 1,06-0,96 (m, 6H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{NNa}$: 544,2881, encontrado 544,2907 [$M+\text{Na}^+$].

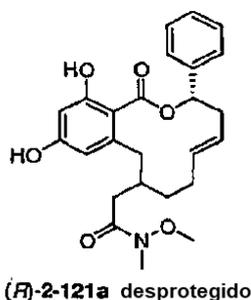


Compuesto 2-121g: Mezcla de dos diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 6,74-6,72 (m, 1H), 6,54 (d, J = 1,8 Hz, 0,6H), 6,50 (d, J = 1,7 Hz, 0,4H), 5,52-5,41 (m, 2H), 5,21 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,69-4,65 (m, 1H), 4,58-4,47 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 4H), 3,55 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,26-1,98 (m, 6H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,24-1,20 (m, 6H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_8\text{N}$: 480,2567, encontrado 480,2592 [$M+\text{H}^+$].

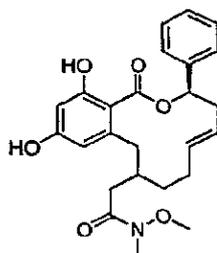
Procedimiento general para la desprotección de EOM a fin de generar los compuestos 2-121a-g, 2-85a-g y 2-103a-g desprotegidos: Se añadió PS-TsOH (10,0 equiv., $3,2 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del correspondiente compuesto 2-121a-g o 2-112a-g o 2-120a-g (1,0 equiv.) en MeOH (0,03 M) y la suspensión resultante se agitó a 40°C durante 1 a 4 h. Después de ese tiempo, la mezcla de reacción se filtró y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-33% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el correspondiente compuesto 2-121a-g o 2-85a-g o 2-103a-g desprotegido (> 90%).



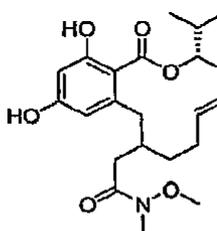
Compuesto desprotegido (S)-2-121: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 12,90 (s, 0,5H), 12,83 (s, 0,5H), 12,12 (s, 0,5H), 12,02 (s, 0,5H), 6,92 (s, 0,5H), 6,84 (s, 0,5H), 6,83 (s, 1H), 6,79 (s, 0,5H), 6,60 (s, 1H), 6,54 (s, 0,5H), 5,60-5,29 (m, 4H), 5,17-4,99 (m, 2H), 4,14-3,99 (m, 2H), 2,98-2,72 (m, 12H), 2,60-1,92 (m, 16H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 1,5H), 1,22 (d, J = 8,7 Hz, 1,5H), 1,13-1,02 (m, 7H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{O}_6\text{NNa}$: 400,1851, encontrado 400,1731 [$M+\text{Na}^+$].



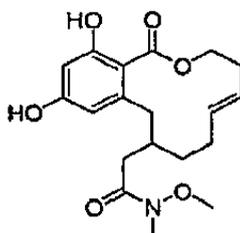
Compuesto desprotegido (R)-2-121a: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,90 (s, 0,25H), 11,08 (s, 0,5H), 10,98 (s, 0,25H), 7,38-7,29 (m, 5H), 6,39 (s, 0,25H), 6,33 (s, 0,25H), 6,29 (s, 1,25H), 6,26 (s, 0,25H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,70-5,52 (m, 2H), 4,18-4,03 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 3H), 3,16-3,14 (m, 3H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,12-1,96 (m, 4H), 1,81-1,73 (m, 2H), para-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{O}_6\text{N}$: 440,2068, encontrado 440,2103 [$M+\text{H}^+$].

**(S)-2-121a** desprotegido

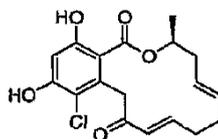
5 Compuesto desprotegido (S)-2-121a: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,90 (s, 0,25H), 11,08 (s, 0,5H), 10,98 (s, 0,25H), 7,38-7,31 (m, 5H), 6,38 (s, 0,25H), 6,33 (s, 0,25H), 6,29 (s, 1,25H), 6,26 (s, 0,25H), 6,05-5,95 (m, 1H), 5,71-5,54 (m, 2H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 3H), 3,19-3,14 (m, 3H), 2,78-2,63 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 4H), 1,81-1,68 (m, 2H), para-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{O}_6\text{NNa}$: 462,1887, encontrado 462,2080 [$M+\text{Na}^+$].

**(R)-2-121d** desprotegido

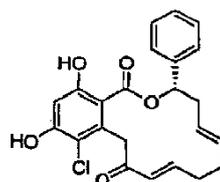
10 Compuesto desprotegido (R)-2-121d: Mezcla de cuatro diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,54 (s, 1H), 6,33 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,53-5,51 (m, 1H), 5,44-5,41 (m, 1H), 5,11-5,08 (m, 1H), 4,01 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,11 (s, 3H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,27-2,20 (m, 1H), 2,10-1,87 (m, 6H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,01-0,94 (m, 6H), para-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{O}_6\text{NNa}$: 428,2044, encontrado 428,2109 [$M+\text{Na}^+$].

**2-121g** desprotegido

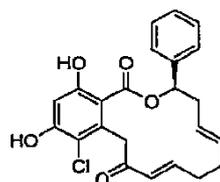
15 }Compuesto desprotegido 2-121g: Mezcla de dos diastereoisómeros: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 12,33 (s, 0,5H), 11,85 (s, 0,5H), 6,34-6,32 (m, 1H), 6,25-6,22 (m, 1H), 5,62-5,45 (m, 2H), 4,54-4,37 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,53-3,49 (m, 3H), 3,15-3,12 (m, 3,5H), 2,95-2,86 (m, 0,5H), 2,67-2,52 (m, 2H), 2,39-1,96 (m, 8H), para-fenol no protegido; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{N}$: 364,1755, encontrado 364,1715 [$M+\text{H}^+$].

**(S)-2-85**

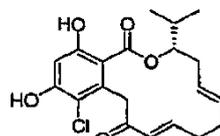
20 Compuesto (S)-2-85: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,40 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 5,96 (bs, 1H), 5,80 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,16-5,12 (m, 1H), 4,99-4,91 (m, 1H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,26 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,13 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,52-2,45 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,54-1,49 (m, 1H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 193,8, 169,8, 164,3, 156,8, 146,0, 137,1, 131,9, 128,1, 126,2, 115,2, 107,6, 103,6, 72,4, 46,2, 36,3, 31,0, 30,8, 17,2, (-)-(2S): $[\alpha]_D^{25}$ = - 21,9 (c 0,62, CHCl_3).

**(R)-2-85a**

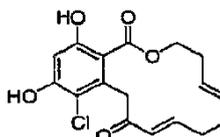
5 Compuesto (R)-2-85a: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,25 (bs, 1H), 7,32-7,29 (m, 2H), 7,19-7,15 (m, 3H), 6,80 (s, 1H), 6,81-6,75 (m, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 5,92 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,05-4,99 (m, 1H), 4,81-4,75 (m, 1H), 4,56 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,12 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 1H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 194,2, 169,8, 164,4, 156,8, 145,5, 138,3, 137,0, 132,9, 129,9 (x 2), 128,6, 127,3, 126,6 (x 2), 125,8, 115,2, 107,5, 103,6, 77,6, 46,6, 38,3, 31,0, 30,6; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{ClNa}$: 435,0970, encontrado 435,0914 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]_D^{25} = -12,0$ (c 0,55, CHCl_3).

**(S)-2-85a**

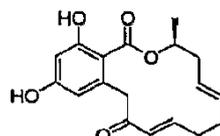
10 Compuesto (S)-2-85a: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,20 (bs, 1H), 7,15-7,09 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 6,77-6,71 (m, 1H), 6,25-6,22 (m, 1H), 5,88 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,77-4,73 (m, 1H), 4,52 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,08 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,35-2,31 (m, 1H), 1,81-1,78 (m, 2H), 1,56-1,49 (m, 2H), 2H emascarado por el pico de disolvente; ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 194,2, 169,8, 164,4, 156,8, 145,5, 138,3, 137,0, 132,2, 129,9 (x 2), 128,5, 127,3, 126,5 (x 2), 125,8, 115,2, 107,5, 103,6, 77,5, 46,6, 38,2, 31,0, 30,6; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{ClNa}$: 435,0970, encontrado 435,0885 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]_D^{25} = +11,6$ (c 0,51, CHCl_3).

**(R)-2-85d**

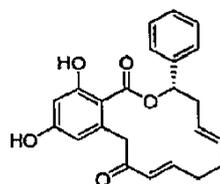
20 Compuesto (R)-2-85d: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,31 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,74-6,67 (m, 1H), 5,84 (bs, 1H), 5,82 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,03-4,95 (m, 1H), 4,88-4,86 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,40 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,40-2,34 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 1H), 1,87-1,65 (m, 4H), 1,53-1,48 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,66 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 193,7, 164,2, 156,8, 145,8, 137,2, 131,8, 129,3, 126,3, 115,3, 107,9, 103,6, 82,1, 46,4, 33,3, 30,9, 30,7, 28,8, 20,1, 18,5, 18,3; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{Na}$: 401,1126, encontrado 401,1170 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]_D^{25} = -35,6$ (c 0,52, CHCl_3).

**2-85g**

25 Compuesto 2-85g: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , 25°C): δ = 6,74-6,68 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,86 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,31-5,25 (m, 2H), 4,39 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 4,27 (s, 2H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 4H), fenoles no detectados; ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD , 25°C): δ = 196,9, 170,1, 161,9, 158,1, 147,8, 135,9, 130,9, 130,2, 129,9, 115,2, 107,3, 102,4, 65,9, 46,2, 31,3, 30,9, 30,5; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{Cl}$: 337,0837, encontrado 337,0797 [$M+\text{H}^+$].

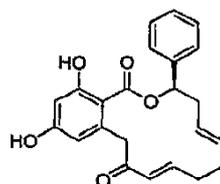
**(S)-2-103**

Compuesto (S)-2-103: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , 25°C): δ = 6,78-6,71 (m, 1H), 6,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,37-5,23 (m, 3H), 4,01 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,92 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 5H), 1,31 (d, J = 6,4 Hz, 3H), fenoles no detectados; ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD , 25°C): δ = 198,5, 169,8, 164,2, 162,3, 148,4, 139,1, 131,6, 129,6, 127,3, 111,7, 101,7, 72,0, 47,7, 36,8, 30,8, 30,7, 17,4, (no se detecta un carbono cuaternario); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$: 339,1203, encontrado 339,1141 [$M+\text{Na}^+$]. (-)-(2S): $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = - 45,1 (c 0,27, CHCl_3).



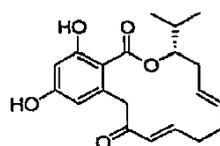
(R)-2-103a

Compuesto (R)-2-103a: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,0 (bs, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,19-7,15 (m, 2H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,27-6,25 (m, 1H), 6,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 5,17-5,10 (m, 1H), 4,97-4,90 (m, 1H), 4,40 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 3,97 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,45-2,38 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 196,5, 169,6, 166,1, 161,3, 146,0, 140,5, 138,8, 132,1, 130,0, 128,6 (x 2), 127,3, 126,6 (x 2), 126,3, 112,2, 105,9, 103,0, 77,1, 48,6, 38,4, 30,9, 30,3; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$: 401,1359, encontrado 401,1271 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = - 10,3 (c 0,25, CHCl_3).



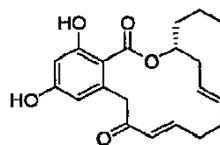
(S)-2-103a

Compuesto (S)-2-103a: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,0 (bs, 1H), 7,27-7,21 (m, 3H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,29-6,26 (m, 1H), 6,16 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,18-5,12 (m, 1H), 4,98-4,91 (m, 1H), 4,41 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 1,85-1,79 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 196,9, 169,6, 166,2, 161,5, 146,3, 140,5, 138,9, 132,1, 130,0, 128,6 (x 2), 127,3, 126,6 (x 2), 126,3, 112,2, 105,8, 103,0, 77,1, 48,6, 38,4, 30,9, 30,4; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Na}$: 401,1359, encontrado 401,1264 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = + 11,9 (c 0,51, CHCl_3).



(R)-2-103d

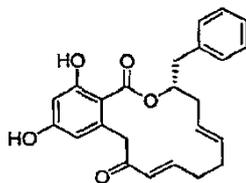
Compuesto (R)-2-103d: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,10 (s, 1H), 6,79 (dt, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 5,96 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,88 (bs, 1H), 5,13-5,05 (m, 1H), 4,92-4,85 (m, 2H), 4,27 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 2,50-2,44 (m, 1H), 2,24-2,20 (m, 1H), 1,96-1,71 (m, 4H), 1,63-1,56 (m, 1H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 6,4 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 196,5, 169,7, 166,0, 161,4, 146,8, 140,8, 131,7, 129,5, 126,9, 112,3, 106,0, 103,0, 81,3, 48,5, 33,7, 30,9, 30,4, 29,6, 19,7, 18,4; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{Na}$: 367,1516, encontrado 367,1424 [$M+\text{Na}^+$]. $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = - 31,9 (c 0,50, CHCl_3).



(R)-2-103e

Compuesto (R)-2-103e ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 12,43 (s, 1H), 6,74 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 6,73-6,65 (m, 1H), 6,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,12-5,00 (m, 2H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,19 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,77 (m, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,01-1,97 (m, 1H), 1,89-1,70 (m, 3H), 1,61-1,56 (m,

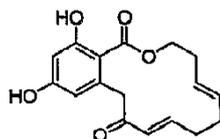
2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 6,7$ Hz, 3H), *para*-fenol no detectado; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 197,5, 169,9, 165,6, 160,6, 147,5, 140,2, 131,9, 129,5, 127,0, 112,8, 106,1, 102,9, 76,2, 48,7, 35,7, 34,3, 31,1, 29,7, 19,4, 13,8$; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_5$: 345,1697, encontrado 345,1739 [$M+H^+$]. $[\alpha]_D^{25} = +21,6$ (c 0,36, CHCl_3).



(R)-2-103f

5
10
15
20
25
30
35

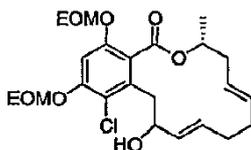
Compuesto (R)-2-103f: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 12,31$ (s, 1H), 7,19-7,13 (m, 5H), 6,80-6,72 (m, 1H), 6,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,89 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,47-5,44 (m, 1H), 5,11-5,05 (m, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,10 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 3,62 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,08-2,04 (m, 1H), 1,90-1,69 (m, 3H), 1,52-1,44 (m, 1H), *para*-fenol no detectado; ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 197,7, 169,9, 165,7, 160,7, 147,4, 140,2, 137,2, 132,2, 129,5, 128,8$ (x 2), 128,7 (x 3), 126,8, 112,4, 105,9, 102,9, 48,9, 38,5, 35,3, 31,1 (x 2), 29,7; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_5$: 393,1697, encontrado 393,1765 [$M+H^+$]. $[\delta]_D^{25} = +25,4$ (c 0,41, CHCl_3).



2-103g

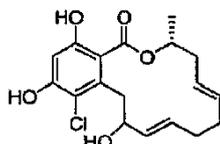
Compuesto 2-103g: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , 25°C): $\delta = 6,75$ -6,69 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,29 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 5,90 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,30-5,28 (m, 2H), 4,39 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,02 (s, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 4H), los fenoles no se detectan; ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD , 25°C): $\delta = 198,4, 170,6, 164,9, 162,5, 148,1, 139,2, 130,7, 130,6, 130,2, 112,2, 105,0, 101,6, 65,7, 47,7, 31,4, 30,9, 30,5$; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_5$: 303,1227, encontrado 303,1179 [$M+H^+$].

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-141. Se añadió resina BER (Borohiduro en Amberlite, 1,0 equiv., $2,5 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del correspondiente compuesto 2-112a-g o 2-120a-g (1,0 equiv.) en MeOH (0,03 M) a 0°C y la reacción se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se filtró luego y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó 2-141 (-60% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros 1:1.



Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-141: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): $\delta = 7,05$ (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,64-5,57 (m, 2H), 5,54-5,53 (m, 2H), 5,49-5,35 (m, 7H), 5,31-5,28 (m, 4H), 5,24-5,16 (m, 4H), 5,13-5,08 (m, 1H), 4,68 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,81-3,69 (m, 8H), 3,25 (dd, $J = 13,9, 8,0$ Hz, 1H), 3,19 (dd, $J = 13,7, 4,8$ Hz, 1H), 3,11 (dd, $J = 13,5, 10,1$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 13,9, 5,1$ Hz, 1H), 2,35 (m, 9H), 2,09-1,95 (m, 1H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 2,9$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 3,2$ Hz, 3H), 1,24 (2 x q, $J = 6,9, 5,0$ Hz, 12H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{ClO}_7\text{Na}$: 491,1807, encontrado 491,1729 [$M+Na^+$].

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-142. Se añadió PS-TsOH (10,0 equiv., $3,2 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del correspondiente compuesto 2-141 (1,0 equiv.) en MeOH (0,02 M) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 25% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó 2-142 (-90% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros 1:1.



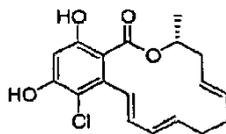
Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-142: ^1H RMN (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$, 25°C): δ = 12,30 (s, 2H), 11,43 (s, 2H), 6,75 (s, 2H), 6,00 (bdd, J = 6,4, 6,2 Hz, 1H), 5,97 (bdd, J = 6,4, 6,2 Hz, 1H), 5,97 (bd, J = 6,7 Hz, 1H), 5,77 (bd, J = 6,7 Hz, 1H), 5,57-5,48 (m, 4H), 5,18-5,14 (m, 2H), 3,38-3,28 (m, 3H), 3,02 (dd, J = 16,1, 10,5 Hz, 1H), 2,41-2,09 (m, 12H), 1,11 (d, J = 6,2 Hz, 6H), alcoholes no detectados; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{Na}$: 375,0970, encontrado 375,1029 [$M+\text{Na}^+$].

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-143. Se añadieron Ac_2O (1,2 equiv.), morfolinometil poliestireno (1,2 equiv., $3,2 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) y DMAP (0,05 equiv.) a una disolución del compuesto correspondiente 2-141 (1,0 equiv.) en DMF (0,02 M) a 23°C y la mezcla se agitó durante 30 min, seguida de TLC hasta que se consumió el material de partida. Luego, la resina se filtró y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 20% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el correspondiente compuesto 2-143 (~80 % de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros 1:1.



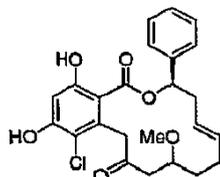
Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-143: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,04 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 15,0, 6,9 Hz, 1H), 5,67 (dd, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 5,60-5,54 (m, 4H), 5,48 (dd, J = 7,2, 7,2 Hz, 1H), 5,41-5,34 (m, 3H), 5,32-5,30 (m, 4H), 5,28-5,23 (m, 2H), 5,21 (dd, J = 11,0, 6,7 Hz, 2H), 5,17 (dd, J = 11,8, 6,9 Hz, 2H), 3,81-3,69 (m, 8H), 3,43 (dd, J = 14,2, 7,5 Hz, 1H), 3,23-3,15 (m, 2H), 2,85 (dd, J = 13,9, 5,4 Hz, 1H), 2,30-2,17 (m, 8H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,00-1,95 (m, 4H), 1,39 (2 x d, J = 5,6 Hz, 6H), 1,24 (m, 12H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{ClO}_8\text{Na}$: 533,1913, encontrado 533,1864 [$M+\text{Na}^+$].

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-144. Se añadió PS-TsOH (10,0 equiv., $3,2 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del correspondiente compuesto 2-143 (1,0 equiv.) en MeOH (0,02 M) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 20% EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto 2-144 (~60% de rendimiento).



Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-144: Mezcla de diastereoisómeros 2:1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 12,60 (s, 1H), 12,12 (s, 0,5H), 6,93 (d, J = 8,7 Hz, 0,5H), 6,66 (s, 1H), 6,64 (s, 0,5H), 6,62-6,60 (m, 1H), 6,10-6,05 (m, 3H), 5,47-5,33 (m, 6H), 2,60-2,53 (m, 1,5H), 2,26-2,02 (m, 7,5H), 1,44 (d, J = 6,2 Hz, 1,5H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), no se detectó *para*-fenol; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{ClO}_4\text{Na}$: 357,0864, encontrado 357,0898 [$M+\text{Na}^+$].

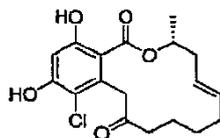
Procedimiento general para la preparación de los compuestos 2-145: Se añadió PS-TsOH (10,0 equiv.) a una disolución del correspondiente compuesto 2-85a-g (1,0 equiv.) en metanol (0,03 M) y la suspensión se agitó durante 15 h a 40°C . La reacción luego se filtró y la resina se lavó varias veces con CH_2Cl_2 . La concentración a presión reducida seguida de purificación sobre TLC preparativa (gel de sílice, 50% hexano/EtOAc) proporcionó el compuesto deseado 2-145 como una mezcla de diastereoisómeros 2:1,



Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-145: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 12,28 (s, 0,4H), 11,91 (s, 0,6H), 7,21-7,11 (m, 5H), 6,62 (s, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,58 (bs, 1H), 5,38-5,33 (m, 1H), 5,27-5,20 (m, 1H), 4,76 (d, J = 17,5 Hz, 0,6H), 4,02 (d, J = 17,0 Hz, 0,4H), 4,18 (d, J = 18,1 Hz, 0,6H), 4,09 (d, J = 17,0 Hz, 0,4H), 3,87 (bs, 0,4H), 3,81 (bs, 0,6H), 3,15 (s, 1,8H), 3,12 (s, 1,2H), 2,83-2,78 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{ClNa}$: 467,1232, encontrado 467,1366 [$M+\text{Na}^+$].

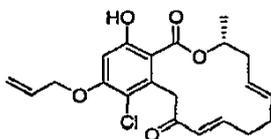
Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-146. Se añadió (cianoborohidruro de poliestirilmetilamonio (2,0 equiv., $3,5 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del correspondiente compuesto 2-85a-g o 2-103a-g (1,0 equiv.) en $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{AcOH}$ 10:1 (0,08 M) a 23°C y la reacción se vigiló por TLC hasta que se consumió el material de partida (4

h). Luego, la resina se filtró y la fase orgánica se concentró a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto 2-146 (50-60% de rendimiento).



5 Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-146: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,75 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,49 (ddt, J = 6,1, 3,5, 2,9 Hz, 1H), 4,53 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,48-2,28 (m, 3H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,4 Hz, 3H), no se detectó para-fenol; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{Na}$: 375,0970, encontrado 375,1050 [$M+\text{Na}^+$].

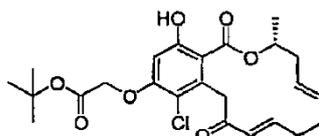
10 Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-147: El correspondiente alcohol R^2OH (2,0 equiv.), trifetilfosfina (2,0 equiv.) y PS-DEAD (2,0 equiv., $1,3 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) se añadieron a una disolución del correspondiente compuesto 2-85a-g o 2-103a-g (1,0 equiv.) en THF (0,05 M) en un modo secuencial. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 8 h, y luego la resina se filtró, y los filtrados se purificaron directamente por TLC preparativa (gel de sílice, 10% EtOAc/ciclohexano) para proporcionar una mezcla del compuesto 2-147 junto con el producto bis-alquilado (78% de rendimiento).



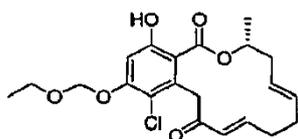
15 Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-147: Mezcla con el correspondiente compuesto alilado 1:1; $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,83 (s, 1H), 6,82 (ddd, J = 15,7, 8,2, 4,6 Hz, 1H), 6,72-6,65 (m, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,09-5,98 (m, 3H), 5,82 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,46-5,16 (m, 8H), 4,57-4,54 (m, 3H), 4,51-4,49 (m, 3H), 4,19 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 3,78 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,51 (d, J = 14,2 Hz, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,38-2,05 (m, 11H), 1,42 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,3 Hz, 3H); compuesto *mono-alilado*: HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClO}_5\text{Na}$: 413,1132, encontrado 413,1103 [$M+\text{Na}^+$]. compuesto *bis-alilado*: HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{ClO}_5\text{Na}$: 453,1449, encontrado 453,1422 [$M+\text{Na}^+$].

20

25 Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-148: Se añadieron TBD-metil poliestireno (2,0 equiv., $2,9 \text{ mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) y el correspondiente bromuro o cloruro de alquilo ($\text{BrCH}_2\text{COO}^i\text{Bu}$, EOMCl, 0,9 equiv.) a una disolución del correspondiente compuesto 2-85a-g o 2-103a-g (1,0 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,05 M) a 23°C y la mezcla se agitó durante 3 h. La resina luego se filtró y los filtrados se concentraron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto correspondiente 2-148 (90% de rendimiento).



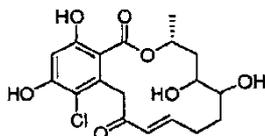
30 Ejemplos seleccionados de los compuestos 2-148: $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,84 (s, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 5,76 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 5,43 (m, 1H), 5,26 (ddd, J = 15,0, 9,1, 4,8 Hz, 1H), 5,18-5,11 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,65-2,58 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,25-2,21 (m, 1H), 2,12-2,01 (m, 2H), 1,53 (s, 9H), 1,34 (d, J = 6,5 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClO}_7\text{Na}$: 487,1494, encontrado 487,1498 [$M+\text{Na}^+$].



35 $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,76 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,70 (dt, J = 14,9, 7,3 Hz, 1H), 5,77 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,46-5,42 (m, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,30-5,19 (m, 2H), 4,34 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 18,1 Hz, 1H), 3,80 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 2,66-2,59 (m, 1H), 2,37-2,34 (m, 2H), 2,26-2,21 (m, 1H), 2,13-2,06 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,27 (t, J = 7,0 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{ClNa}$: 431,1237, encontrado 431,1257 [$M+\text{Na}^+$].

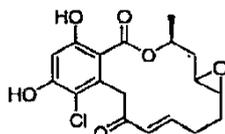
40 Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-149: Se añadieron OsO_4 (0,1 equiv.) y NMO (1,0 equiv.) a una disolución del compuesto 2-85a-g o 2-103a-g (1,0 equiv.) en acetona/ H_2O 10:1 (0,05 M) a 23°C y la mezcla se agitó durante 1 h. La mezcla bruta se filtró a través de un lecho de sílice, se concentró y se purificó por TLC

preparativa (gel de sílice, 30% EtOAc/ciclohexano) para dar 2-149 como una mezcla de do diastereoisómeros 1:1 (> 70% de rendimiento).

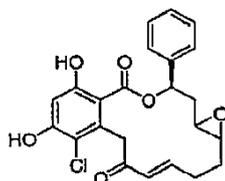


5 Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-149: ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD , 25°C): δ = 7,19 (m, 1H), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,20 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,54-5,49 (m, 1H), 5,43-5,36 (m, 1H), 4,50 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 4,39 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,80-3,64 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 2,62-2,58 (m, 2H), 2,39-2,30 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H), 2,00-1,85 (m, 4H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 6H), fenoles y alcoholes no detectados; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_7\text{Na}$: 407,0868, encontrado 407,1031 [$M+\text{Na}^+$].

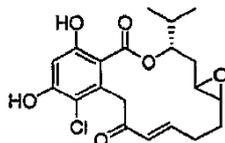
10 Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-150: Se añadió DMDO recién preparado (1,2 equiv., 0,04 M en acetona) a una disolución del compuesto 2-85a-g o 2-103a-g (1,0 equiv.) en CH_3CN (0,03 M) a 0°C y la mezcla se agitó durante 30 min. Después de evaporación de los disolventes a presión reducida, la purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó los epóxidos 2-150 (> 90% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros (1:1 a 3:1).



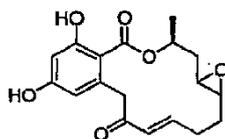
15 Ejemplos seleccionados de los compuestos 2-150: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,85 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,24 (bd, J = 15,2 Hz, 2H), 6,12 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,41-5,37 (m, 1H), 5,33-5,30 (m, 1H), 4,54 (bd, J = 18,1 Hz, 2H), 4,52-4,48 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,27 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,58-2,55 (m, 4H), 2,47-2,28 (m, 5H), 2,07 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 3H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_6\text{ClNa}$: 389,0762, encontrado 389,0844 [$M+\text{Na}^+$].



25 ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,80 (2 x s, 2H), 7,43-7,18 (m, 10H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,15-6,10 (m, 1H), 6,03 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,84 (2 x d, J = 18,1 Hz, 2H), 4,41 (2 x d, J = 17,6 Hz, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,41-2,27 (m, 8H), 1,83-1,76 (m, 4H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{ClNa}$: 451,0919, encontrado 451,1028 [$M+\text{Na}^+$].

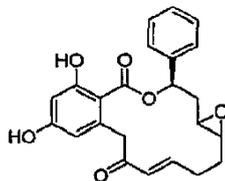


30 ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,56 (2 x s, 2H), 6,92-6,82 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,20 (m, 3H), 6,06 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,11 (bs, 1H), 5,94 (m, 1H), 4,46 (2 x d, J = 18,1 Hz, 2H), 4,20 (2 x d, J = 18,1 Hz, 2H), 2,72-2,70 (m, 2H), 2,53-2,48 (m, 4H), 2,38-2,35 (m, 3H), 2,25-2,13 (m, 5H), 1,84-1,77 (m, 2H), 1,05-1,01 (m, 6H), 0,91-0,88 (m, 3H), 0,86-0,84 (m, 3H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{O}_6\text{ClNa}$: 417,1075, encontrado 417,1128 [$M+\text{Na}^+$].

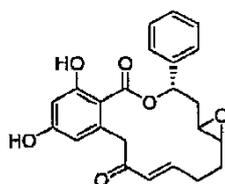


35 ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,98 (s, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,43 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,52 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 2,77

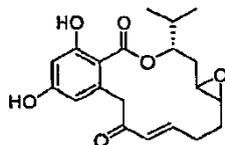
(m, 2H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); otro isómero: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,67$ (s, 1H), 6,89-6,83 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,21 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,37 (bs, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,74 (m, 2H), 2,57-2,20 (m, 4H), 1,80-1,76 (m, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,37 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$: 355,1152, encontrado 355,1249 [$M+\text{Na}^+$].



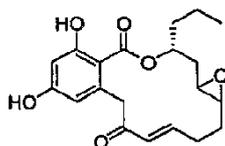
^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,98$ (s, 1H), 6,91-6,83 (m, 1H), 6,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,24 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,11 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,35 (bs, 1H), 5,29 (m, 1H), 4,52 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,63 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,48 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).



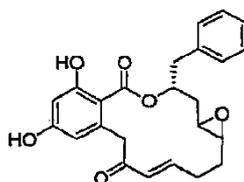
Isómero mayor: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,90$ (s, 1H), 7,41-7,23 (m, 5H), 6,95-6,89 (m, 1H), 6,42 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,27 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,20 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 6,13 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 4,79 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,79 (d, $J = 17,0$ Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 3H), 2,44-2,25 (m, 4H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_6\text{Na}$: 417,1309, encontrado 417,1399 [$M+\text{Na}^+$].



^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,77$ (s, 1H), 6,92-6,82 (m, 1H), 6,44 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,28 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,09 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,40 (bs, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,50 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,61 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,38-2,15 (m, 4H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,05-1,01 (m, 6H), *para*-fenol no detectado; otro isómero: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,55$ (s, 1H), 6,86-6,79 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,20 (d, $J = 15,8$ Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,16 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 4,12 (s, 1H), 2,72-2,70 (m, 1H), 2,53-2,37 (m, 4H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,92-1,86 (m, 1H), 0,91-0,85 (m, 6H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$: 383,1465, encontrado 383,1574 [$M+\text{Na}^+$].

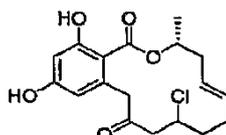


^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,87$ (s, 1H), 6,90-6,82 (m, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,10 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 5,31 (bs, 1H), 5,18 (bs, 1H), 4,46 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H), 3,60 (d, $J = 17,6$ Hz, 1H), 2,74 (bs, 1H), 2,57-2,38 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,08-1,82 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 2H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); otro isómero: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): $\delta = 11,72$ (s, 1H), 6,86-6,80 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,21 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,37 (m, 1H), 5,22 (m, 1H), 4,25 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 3,96 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,74 (bs, 1H), 2,60-2,37 (m, 4H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,38-1,22 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$: 383,1465, encontrado 383,1492 [$M+\text{Na}^+$].

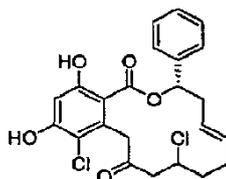


Isómero mayor: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,94 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 5H), 6,95-6,88 (m, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,11 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,41 (bs, 1H), 4,43 (d, J = 17,5 Hz, 1H), 3,56 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 3,19 (dd, J = 13,7, 6,0 Hz, 1H), 3,03 (dd, J = 13,7, 7,9 Hz, 1H), 2,87 (bs, 1H), 2,70-2,28 (m, 4H), 2,03-1,93 (m, 2H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{O}_6\text{Na}$: 431,1465, encontrado 431,1578 [$M+\text{Na}^+$].

Procedimiento general para la preparación de los macrociclos 2-151: Se añadió HCl_{conc} . (20,0 equiv.) a una disolución del compuesto 2-120 (1,0 equiv.) en dioxano (0,05 M) a 23°C , y la mezcla se agitó durante 3 h. Después de ese tiempo, la reacción se filtró a través de un lecho de sílice, los disolventes se evaporaron a presión reducida, y la purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 30% EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto 2-151 (> 75% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros 1:1,



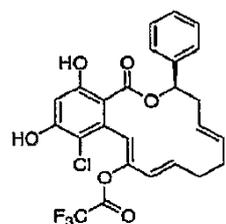
Ejemplos seleccionados de los compuestos 2-151: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 12,11 (s, 1H), 11,78 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,59-5,51 (m, 3H), 5,40-5,32 (m, 3H), 4,54 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,60 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 3,45 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 3,28 (dd, J = 18,5, 9,4 Hz, 1H), 3,11 (dd, J = 13,7, 6,2 Hz, 1H), 3,07 (dd, J = 13,4, 4,6 Hz, 1H), 2,76 (dd, J = 19,0, 6,2 Hz, 1H), 2,62 (ddd, J = 15,5, 8,8, 4,0 Hz, 1H), 2,54 (ddd, J = 15,3, 6,2, 3,2 Hz, 1H), 2,40-2,26 (m, 4H), 2,25-2,13 (m, 4H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,42 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5\text{Na}$: 375,0970, encontrado 375,0928 [$M+\text{Na}^+$].



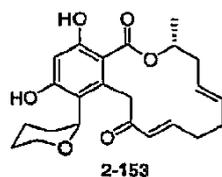
^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,76 (s, 0,5H), 11,36 (s, 0,5H), 7,40-7,29 (m, 5H), 6,65 (s, 0,5H), 6,62 (s, 0,5H), 6,18 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 0,5H), 6,12 (s, 0,5H), 5,67-5,62 (m, 1H), 5,55-5,49 (m, 1H), 4,93 (d, J = 18,1 Hz, 0,5H), 4,80 (d, J = 17,1 Hz, 0,5H), 4,58-4,56 (m, 1H), 4,38 (d, J = 18,1 Hz, 0,5H), 4,18 (d, J = 17,1 Hz, 0,5H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,10 (dd, J = 18,4, 3,8 Hz, 0,5H), 2,84-2,68 (m, 2,5H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,23-2,17 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), *para*-fenol no detectado; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{Cl}_2\text{Na}$: 471,0737, encontrado 471,0754 [$M+\text{Na}^+$].

Eliminación de $\beta\text{-Cl}$ del compuesto 2-151: Se añadió PS-TBD (51 mg, 2,6 $\text{mmol}\cdot\text{g}^{-1}$) a una disolución del compuesto 2-151 (95 mg, 270 μmol) en CH_2Cl_2 (5 ml) a 23°C , y la mezcla se agitó durante 8 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo remanente se purificó por cromatografía rápida (gel de sílice, 0-30% gradiente EtOAc/ciclohexano) para dar 2-103 (84 mg, 98%).

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-152: El compuesto 2-120a o 2-112a (1,0 equiv.) se disolvió en una mezcla 1:5 de TFA/ CH_2Cl_2 y se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La evaporación de disolventes; seguida de cromatografía rápida (gel de sílice, 0-50% Et_2O /hexano), proporcionó el compuesto 2-152 (~70% de rendimiento).

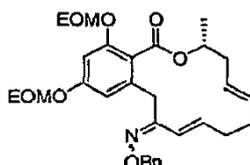


Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-152: ^1H RMN (400 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 11,74 (s, 1H), 7,22-7,14 (m, 5H), 6,52 (s, 1H), 6,46 (dt, J = 15,2, 7,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,89 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,59 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,37 (ddd, J = 15,2, 6,9, 6,9 Hz, 1H), 5,24 (ddd, J = 15,2, 7,3, 7,0 Hz, 1H), 2,56-2,49 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 4H); ^{13}C RMN (100 MHz, C_6D_6 , 25°C): δ = 164,8, 162,8, 158,7, 153,1, 137,6, 136,9, 136,1, 133,9, 128,7 (x 2), 126,5 (x 2), 124,2, 122,0, 102,4, 100,8, 79,9, 39,0, 32,3, 31,4, cuatro carbonos cuaternarios no se detectaron; HRMS (ESI-TOF): m/z : calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClF}_3\text{O}_6\text{Na}$: 531,0793, encontrado 531,0992 [$M+\text{Na}^+$].



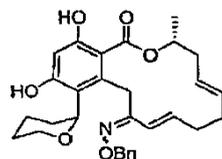
Macrociclo 2-153: Se añadieron DHP (3,7 μ l, 40,8 μ mol) y PS-TsOH (12,7 mg, 40,8 μ mol, 3,2 mmol.g⁻¹) a una disolución del compuesto 2-103 (12,9 mg, 40,8 μ mol) en CH₂Cl₂ (1 ml) a 23°C, y la mezcla se agitó durante 5 h. Después de este tiempo, la reacción se filtró y los disolventes se evaporaron a presión reducida. La purificación por TLC preparativa (gel de sílice, 30% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó 2-153 (13,8 mg, 85% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereoisómeros. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 12,33 (s, 1H), 12,11 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 6,67, (m, 2H), 6,28 (2 x s, 2H), 5,83 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 5,79 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H), 5,35-5,30 (m, 3H), 5,27-5,22 (m, 3H), 5,06 (bd, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,10 (d, *J* = 17,5 Hz, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,80-3,76 (m, 1H), 3,65 (d, *J* = 17,7 Hz, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,46-3,41 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 3H), 2,53-2,49 (m, 3H), 2,36-2,29 (m, 4H), 2,24-1,56 (m, 12H), 1,31 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,28 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₃H₂₈O₆Na: 423,1778, encontrado 423,1778 [M+Na⁺].

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-154: Se añadió hidroxilamina R²ONH₂ (5,0 equiv.) a una disolución del compuesto 2-120 (1,0 equiv.) en piridina/AcOH (5:1, 0,03 M) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de agitar durante la noche, los disolventes se evaporaron a presión reducida con gel de sílice. La purificación en un lecho corto de sílice con una mezcla de 30% EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto 2-154 (~99%) como una mezcla de dos diastereoisómeros *cis/trans*.



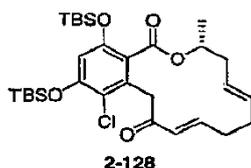
Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-154: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,50-7,25 (m, 10H), 6,82 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,24-6,11 (m, 2H), 6,11-6,05 (m, 2H), 5,45-5,38 (m, 4H), 5,34-5,31 (m, 14 H), 4,50 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 3,65-3,38 (m, 8H), 3,60 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,54 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 3,24 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 2,48-2,36 (m, 4H), 2,21-2,17 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H), 1,49 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,32-1,20 (m, 12H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 168,1, 167,9, 159,1, 158,8, 157,2, 155,6, 155,4, 154,2, 140,8, 138,2, 138,2, 137,8, 136,9, 136,7, 132,3, 132,3, 128,3 (x 2), 128,3 (x 2), 128,2, 128,1 (x 2), 128,0 (x 2), 127,7, 127,6, 125,5, 118,8, 118,6, 118,3, 108,8, 108,5, 101,7, 101,7, 93,5, 93,4, 93,1 (x 2), 77,2, 76,0, 75,9, 71,2, 71,0, 64,5, 64,5, 64,3, 40,0, 40,0, 34,9, 32,4, 32,3, 31,6, 31,1, 28,9, 20,3, 20,2, 15,0 (x 2), 15,0 (x 2); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₃₁H₃₉NO₇Na: 560,2619, encontrado 560,2627 [M+Na⁺].

Procedimiento general para la síntesis del compuesto 2-155: Se añadió PS-TsOH (10,0 equiv., 3,2 mmol.g⁻¹) a una disolución del compuesto 2-154 (1,0 equiv.) en MeOH (0,02 M) y la suspensión se agitó a 40°C durante 4 h. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se filtró luego y la disolución metanólica se concentró a presión reducida. El producto bruto se transfirió a la etapa siguiente sin purificación adicional. Por lo tanto, DHP (1,0 equiv.) y PS-TsOH (cantidad catalítica, 3,2 mmol.g⁻¹) se añadieron a una disolución del bruto en CH₂Cl₂ (0,02 M) a 23°C, y la mezcla se agitó durante 5 h. Después de ese tiempo, la mezcla se filtró, los disolventes se evaporaron a presión reducida y el residuo remanente se purificó por TLC preparativa (gel de sílice, 30% EtOAc/ciclohexano) para dar dos diastereoisómeros distintos 1:1 de 2-155 (~65% de rendimiento).



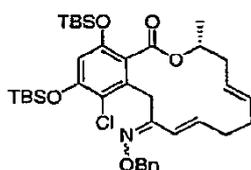
Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-155: Diastereoisómero menos polar: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 9,25 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 7,46-7,33 (m, 10H), 6,29 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 6,07-6,02 (m, 2H), 5,75 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,69 (d, *J* = 15,8 Hz, 1H), 5,44-5,38 (m, 6H), 5,23 (s, 4H), 5,03 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,34-4,13 (m, 6H), 3,69-3,63 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,30-2,16 (m, 6H), 2,08-1,94 (m, 8H), 1,73-1,65 (m, 8H), 1,42 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,39 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₃₀H₃₅NO₆Na: 528,2357, encontrado 528,2562 [M+Na⁺].

Diastereoisómero más polar: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 11,61 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 7,41-7,33 (m, 5H), 6,62 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,15-6,07 (m, 1H), 5,50-5,38 (m, 3H), 5,16 (s, 2H), 5,04 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,30 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 4,24 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 11,4 Hz, 1H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,28-2,08 (m, 6H), 1,73-1,64 (m, 5H), 1,38 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₃₀H₃₅NO₆Na: 528,2357, encontrado 528,2494 [M+Na⁺].



5 Macrociclo 2-128 de pochonin D (2-85): TBSCl (53,6 mg, 356 μ mol) e imidazol (23,6 mg, 356 μ mol) se añadieron a una disolución de pochonin D (2-85, 25 mg, 71,2 μ mol) en DMF (5 ml) y la mezcla se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La purificación por cromatografía en columna (gel de sílice, 0-30% gradiente EtOAc/ciclohexano) proporcionó el compuesto 2-128 (40 mg, 98%).

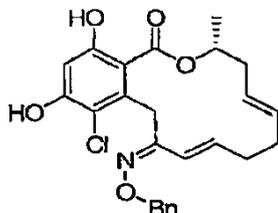
Procedimiento general para los compuestos 2-157: Se añadió la hidroxilamina RONH₂ (5,0 equiv.) a una disolución del compuesto 2-128 (1,0 equiv.) en piridina/AcOH (5:1, 250 μ l) y la mezcla se calentó hasta 40°C. Después de agitar durante la noche, los disolventes se evaporaron a presión reducida y la filtración sobre gel de sílice con una mezcla de 30% EtOAc/ciclohexano proporcionó dos isómeros de 2-157 (~90% de rendimiento).



10 Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-157: *cis* oxima: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,42 (bd, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,36 (bdd, *J* = 7,5, 6,9 Hz, 2H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,52 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,18-6,10 (m, 1H), 5,36-5,32 (m, 2H), 5,16 (bs, 2H), 4,99-4,95 (m, 1H), 3,79-3,76 (m, 2H), 2,40-1,99 (m, 6H), 1,45 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H), 1,03 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,26 (s, 3H), 0,20 (s, 6H); *trans* oxima: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 7,44 (bd, *J* = 6,5 Hz, 2H), 7,37 (bdd, *J* = 7,6, 6,9 Hz, 2H), 7,33-7,31 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,04-5,97 (m, 1H), 5,48 (bd, *J* = 15,0 Hz, 1H), 5,29-5,27 (m, 1H), 5,22 (bs, 2H), 5,00-4,95 (m, 1H), 3,98-3,89 (m, 2H), 2,39-2,02 (m, 6H), 1,37 (d, *J* = 5,9 Hz, 3H), 1,04 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,28 (s, 3H), 0,27 (s, 3H), 0,23 (s, 3H), 0,22 (s, 3H).

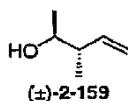
15

20 Procedimiento general para los compuestos 2-158: A una disolución del correspondiente compuesto 2-157 (1,0 equiv) en THF se le añadió TBAF (2,5 equiv, disolución 1M en THF) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los disolventes se evaporaron luego a presión reducida, y la filtración sobre gel de sílice con una mezcla de 30% EtOAc/ciclohexano proporcionó el compuesto 2-158 con > 85% de rendimiento.

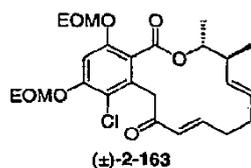


25 Ejemplo seleccionado de los compuestos 2-158: *cis* oxima: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 11,52 (s, 1H), 7,45-7,34 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 6,09-6,02 (m, 2H), 5,34-5,25 (m, 4H), 5,18-5,08 (m, 2H), 4,33 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 4,15 (d, *J* = 17,6 Hz, 1H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 3H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H), 1,30 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₅H₂₆ClNO₅Na: 478,1392, encontrado 478,1372 [*M*+Na⁺].

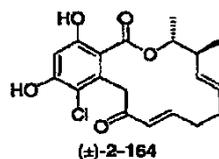
30 *trans* oxima: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 11,73 (s, 1H), 7,32-7,26 (m, 5H), 6,64 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,06-5,98 (m, 2H), 5,43-5,24 (m, 3H), 4,91 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 2,61-2,55 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 2H), 2,20-2,02 (m, 3H), 0,98 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H); HRMS (ESI-TOF): *m/z*: calculado para C₂₅H₂₆ClNO₅Na: 478,1392, encontrado 478,1522 [*M*+Na⁺].



35 Compuesto (±)-2-159: Una disolución de óxido de *cis*-buteno (1,75 ml, 20 mmol) en Et₂O (10 ml) se enfrió hasta -30°C. Se añadió yoduro de cobre (1,14 g, 6 mmol) a esta disolución y luego bromuro de vinilmagnesio (40 ml, disolución 1M en THF, 40 mmol) gota a gota en un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se calentó luego hasta temperatura ambiente durante 12 h y la reacción se tornó negra. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con NH₄Cl_{ac}. saturado. (20 ml), se agitó durante 2 h, se extrajo con Et₂O (20 ml) y se secó sobre MgSO₄. La concentración a presión reducida proporcionó el compuesto (±)-2-159 (1,3 g, 65%). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, 25°C): δ = 5,81-5,72 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 3,59 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 1H), 1,21 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,05 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H).



5 Compuesto (±)-2-163: En un modo similar al descrito para el compuesto 2-112, se preparó el compuesto (±)-2-163 con 57% de rendimiento a partir de (±)-2-162. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 7,10 (s, 1H), 6,76-6,71 (m, 1H), 5,87 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 5,25-5,18 (s + m, 4H), 4,87-4,80 (m, 1H), 3,99 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 3,80-3,71 (m, 5H), 2,32-2,26 (m, 2H), 2,20-2,11 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,25 (t, J = 7,0 Hz, 6H), 1,04 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 195,7, 166,6, 154,6, 153,8, 147,1, 133,3, 132,8, 120,7, 117,7, 102,9, 93,9, 93,6, 76,2, 64,8, 64,6, 45,1, 41,6, 30,7, 30,7, 18,2, 16,9, 15,0, 15,0,



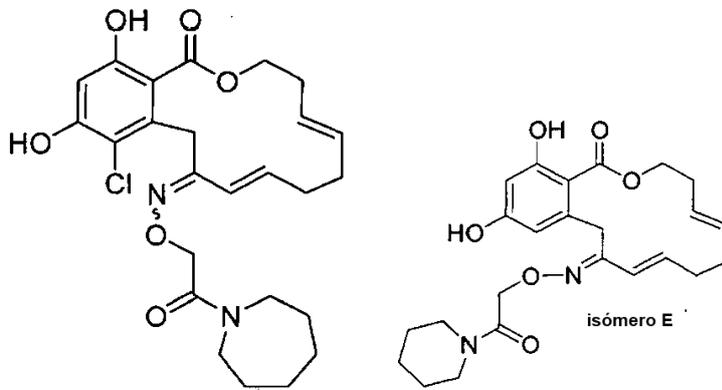
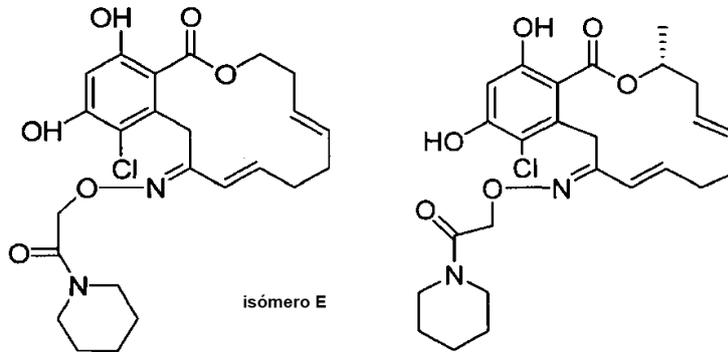
10 Compuesto (±)-2-164: En un modo similar a aquel descrito para el compuesto 2-85 usando PS-TsOH, se preparó el compuesto (±)-2-164 con 40% de rendimiento a partir de (±)-2-163, ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , 25°C): δ = 11,52 (s, 1H), 6,78-6,69 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,93 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,47-5,45 (m, 1H), 5,37-5,33 (m, 1H), 5,16 (dd, J = 15,8, 7,0 Hz, 1H), 4,48 (bs, 1H), 4,35 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 2,45-2,26 (m, 5H), 1,27 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 7,0 Hz, 3H); ESI: m/z : calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClO}_5$: 365,12, encontrado 365,22 [$M+\text{H}^+$].

La descripción y los ejemplos provistos en este documento son solamente ilustrativos.

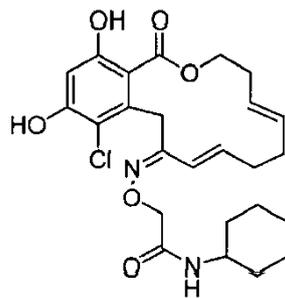
15

REIVINDICACIONES

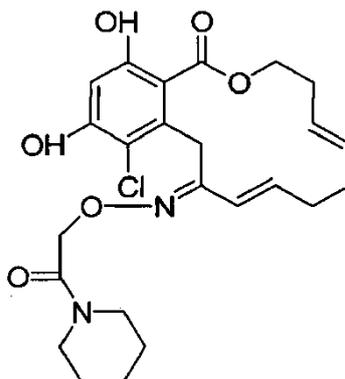
1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



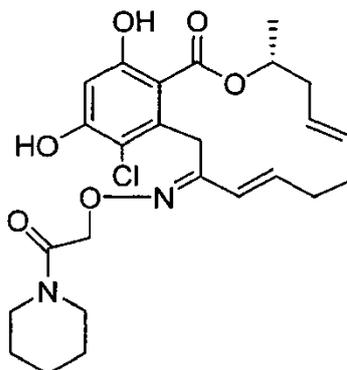
5 y



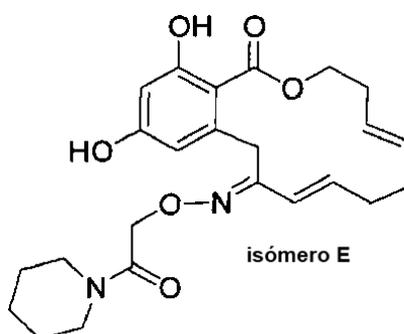
2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



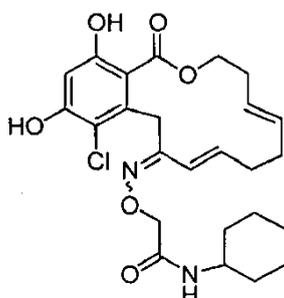
3. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



4. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



5. El compuesto según la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso como medicamento.

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de una enfermedad, en donde la enfermedad es una enfermedad autoinmune, enfermedad inflamatoria, enfermedad neurológica o neurodegenerativa, cáncer, enfermedad cardiovascular, alergia, asma, una enfermedad hormonal o una enfermedad asociada con neovascularización indeseada.

8. El compuesto para uso según la reivindicación 7,

en donde el cáncer es un tumor sólido, un tumor de la sangre, de mama, ovario, cuello uterino, próstata, testículo, aparato genitourinario, esófago, laringe, glioblastoma, estómago, piel, queratoacantoma, pulmón, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma de células pequeñas, adenocarcinoma de pulmón, de huesos, colon, adenoma, páncreas, adenocarcinoma, carcinoma folicular tiroideo, carcinoma no diferenciado, carcinoma papilar, seminoma, melanoma, sarcoma, carcinoma de vejiga, carcinoma hepático y de las vías biliares, carcinoma renal, trastornos mieloides, trastornos linfoides, Hodgkin, células vellosas, de la cavidad bucal, faringe, labio, lengua, boca, intestino delgado, colon-recto, intestino grueso, recto, cerebro y sistema nervioso central, o leucemia;

en donde la enfermedad asociada con neovascularización indeseable comprende enfermedad neovascular ocular, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular y fibroplasias retrolentales, queratoconjuntivitis epidérmicas, deficiencia de vitamina A, uso excesivo de lentes de contacto,

5 queratitis atópica, queratitis límbica superior, pterigiión queratitis sicca, síndrome de Sjögren, acné rosácea, filectenulosis, sífilis, infecciones por *micobacterias* , degeneración de lípido, quemaduras químicas, úlceras bacterianas, úlceras fúngicas, infecciones por *herpes simple* , infecciones por *herpes zóster* , infecciones protozoarias, sarcoma de Kaposi, úlcera de Mooren, degeneración marginal de Terrien, queratólisis marginal, traumatismo, artritis reumatoidea, lupus sistémico, poliarteritis, sarcoidosis de Wegener, escleritis, enfermedad de Steven-Johnson, queratotomía radial penfigoide o rechazo de injerto córneo, anemia de células falciformes, sarcoidosis, pseudoxantoma elástico, enfermedad de Paget, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, uveítis/vitritis crónica, enfermedad de Lyme, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Eales, enfermedad de Behcet, infecciones que causan una retinitis o coroiditis, histoplasmosis ocular presunta, enfermedad de Best, miopía, foseta del nervio óptico, enfermedad de Stargart, pars plana, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis o complicaciones post-láser. o

15 en donde la enfermedad inflamatoria es estimulación excesiva o anormal de células endoteliales, aterosclerosis, malfuncionamiento vascular, cicatrización anormal de heridas, trastornos inflamatorios e inmunes, enfermedad de Behcet, gota o artritis gotosa, angiogénesis anormal que acompaña a artritis reumatoide, enfermedades de la piel, psoriasis, retinopatía diabética, retinopatía de prematuridad, fibroplasia retrolental, degeneración macular, rechazo de injerto córneo, glaucoma neovascular o síndrome de Osler Weber.

