

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 987**

51 Int. Cl.:

<b>C07C 237/26</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/18</b>	(2006.01)
<b>C07C 311/21</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/401</b>	(2006.01)
<b>C07D 207/04</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/397</b>	(2006.01)
<b>C07D 211/54</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4453</b>	(2006.01)
<b>C07D 213/82</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4164</b>	(2006.01)
<b>C07D 233/60</b>	(2006.01)		
<b>C07D 307/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/088</b>	(2006.01)		
<b>A61P 31/04</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/165</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.08.2010 PCT/US2010/047035**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.03.2011 WO11025982**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.08.2010 E 10750214 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2470500**

54 Título: **Compuestos de tetraciclina**

30 Prioridad:

**28.08.2009 US 275507 P**

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

**15.02.2018**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DENG, YONGHONG;  
PLAMONDON, LOUIS;  
SUN, CUIXIANG;  
XIAO, XIAO-YI;  
ZHOU, JINGYE;  
SUTCLIFFE, JOYCE, A. y  
RONN, MAGNUS, P.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 654 987 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 de tetraciclina

5 **Antecedentes de la invención**

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

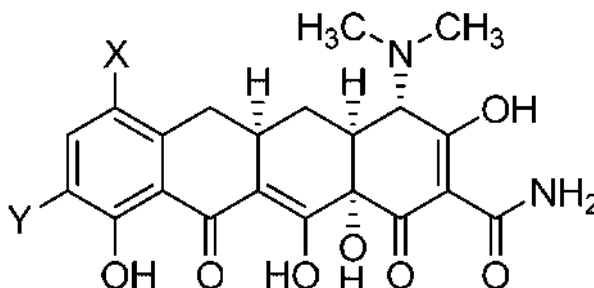
10 El uso generalizado de tetraciclinas con fines terapéuticos ha llevado a la aparición de resistencia a estos antibióticos, incluso entre especies bacterianas altamente susceptibles. Por lo tanto, existe la necesidad de nuevos análogos de tetraciclina con actividades antibacterianas mejoradas y eficacias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

15 Un artículo de B. L. Podlogar y col., titulado "Patents on tetracycline derivatives as antimicrobials: January 1998 - October 2002" se publicó en Expert Opin. Ther. Patents (vol. 13, no. 4, 2003, páginas 467-478).

20 La publicación PCT número WO 2007/133798 se publicó el 22 de noviembre de 2007 y se titula "Methods of regulating expression of genes or of gene products using substituted tetracycline compounds".

**Sumario de la invención**

25 La presente invención se refiere a compuestos como se definen en la Reivindicación 1. Los inventores desvelan un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

30 X se selecciona entre -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>.  
Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carbociclilo, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>0-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -CH=N-OR<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>), -NO<sub>2</sub>, -COOH, -OH, -N=CH-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>1-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-heterociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-carbociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>) y -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbociclilo.

35 Cada R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-carbociclilo, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-O-heterociclilo, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-carbociclilo y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>4</sub>)-S(O)<sub>m</sub>-heterociclilo.

40 Cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo.

Cada R<sup>5a</sup> y cada R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclilo, heterociclilo o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural, o

45 R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

R<sup>F</sup> se selecciona entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carbociclilo o heteroarilo.

50 Como alternativa, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

55 Cada carbociclilo o heterociclilo descrito anteriormente (por ejemplo, en los grupos representados por Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados juntos) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo (por ejemplo, cloro o flúor), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, =O, -

O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halo, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor), -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>) y CN.

El heterociclilo en -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-heterociclilo representado por Y está opcionalmente sustituido con carbociclilo o heterociclilo además de los sustituyentes descritos anteriormente, en los que el carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo (por ejemplo, cloro o flúor), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, =O, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halo, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor), -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>) y CN.

Cada alquilo descrito anteriormente (por ejemplo, en los grupos representados por Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>5b</sup>) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo (por ejemplo, flúor o cloro), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>).

Cada R<sup>G</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cada alquilo en el grupo representado por R<sup>G</sup> está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Cada m es 1 o 2.

Otra realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) como se define en la Reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica se usa en terapia, tal como tratar una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

Otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto, uso que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1.

Otra realización de la presente invención es un compuesto para su uso en la prevención de una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto, uso que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

Otra realización de la presente invención es el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para prevenir una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

Los inventores desvelan el uso de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en terapia, tal como tratar o prevenir una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

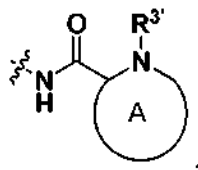
### Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en la Reivindicación 1. Los valores y valores alternativos para las variables en la Fórmula Estructural (I) como se ha desvelado anteriormente y para cada uno de los ejemplos descritos en el presente documento se definen de la siguiente manera:

X se selecciona entre -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCF<sub>3</sub> y -OCH<sub>3</sub>. En los compuestos de la Reivindicación 1, X es -CF<sub>3</sub>. En otro ejemplo, X es -CN. En otro ejemplo, X es -OCF<sub>3</sub>. En otro ejemplo, X es -OCH<sub>3</sub>.

Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>), carbociclilo, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>0-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -CH=N-OR<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>), -NO<sub>2</sub>, -COOH, -OH, -N=CH-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>1-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-heterociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-carbociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>) y -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbociclilo. En los compuestos de la Reivindicación 1, Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -CH=N-OR<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>), -NO<sub>2</sub>, -COOH, -OH, -N=CH-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>1-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-heterociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-carbociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>) y -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbociclilo, en los que R<sup>F</sup> en los grupos representados por Y es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>). En un ejemplo,

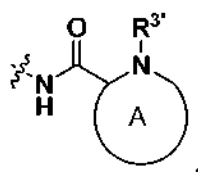
Y se selecciona entre hidrógeno,  $-N(R^2)(R^3)$ ,  $-NH-C(O)-(CH_2)_{1-4}-N(R^2)(R^3)$ ,  $-NH-C(O)$ -heterociclilo,  $-NH-C(O)$ -carbociclilo y  $-NH-S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ). En otro ejemplo, Y se selecciona entre hidrógeno,  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^2)(R^3)$ ,



5

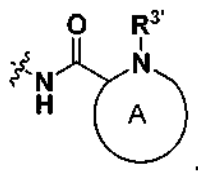
$-NH-C(O)$ -fenilo,  $-NH-C(O)$ -tienilo y  $-NH-S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ), en los que el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros y  $R^{3'}$  es hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ), carbociclilo o heterociclilo, en los que el alquilo, carbociclilo o heterociclilo están opcional e independientemente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I). En otro ejemplo, Y se selecciona entre  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^2)(R^3)$ ,

10



15 y  $-NH-S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ), en el que el anillo A y  $R^{3'}$  son como se han descrito anteriormente; y el grupo alquilo en  $-NH-S(O)_2$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ) está opcionalmente sustituido con flúor. En una alternativa, Y se selecciona entre  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^2)(R^3)$ ,

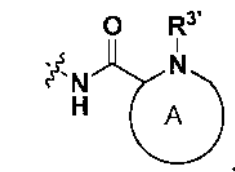
15



20

$-NH-C(O)$ -fenilo y  $-NH-C(O)$ -tienilo, en el que el anillo A y  $R^{3'}$  son como se han descrito anteriormente; y el fenilo en el grupo  $-NH-C(O)$ -fenilo está opcionalmente sustituido con  $-OCH_3$  o  $-N(CH_3)_2$ . En otra alternativa, Y se selecciona entre  $-NH_2$ ,  $-NH-C(O)-CH_2-N(R^2)(R^3)$  y

20



25

en el que el anillo A y  $R^{3'}$  son como se han descrito anteriormente.

30 Cada  $R^2$  y  $R^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_7$ ),  $-alquilen$  ( $C_0-C_6$ )-carbociclilo,  $-alquilen$  ( $C_0-C_6$ )-heterociclilo,  $-alquilen$  ( $C_1-C_6$ )- $O$ -carbociclilo,  $-alquilen$  ( $C_1-C_6$ )- $O$ -heterociclilo,  $-S(O)_m$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-alquilen$  ( $C_0-C_4$ )- $S(O)_m$ -carbociclilo y  $-alquilen$  ( $C_0-C_4$ )- $S(O)_m$ -heterociclilo.

35 En los compuestos de la Reivindicación 1, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_3$ ); y cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-O$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-alquilen$  ( $C_0-C_6$ )-carbociclilo,  $-alquilen$  ( $C_0-C_6$ )-heterociclilo,  $-S(O)_m$ -alquilo ( $C_1-C_6$ ),  $-S(O)_m$ -carbociclilo y  $-S(O)_m$ -heterociclilo; o  $R^2$  y  $R^3$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

40 Como alternativa, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_3$ ); y cada  $R^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_6$ ) y  $-alquilen$  ( $C_0-C_6$ )-carbociclilo; o  $R^2$  y  $R^3$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

45 En otra alternativa, cada  $R^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo ( $C_1-C_2$ ); y cada  $R^3$  se

selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-cicloalquilo; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado.

5 En otra alternativa, cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y -CH<sub>3</sub>; y cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-carbociclilo; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado opcionalmente sustituido con flúor. En otra alternativa, cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y -CH<sub>3</sub>; y cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) opcionalmente sustituido con flúor o -OCH<sub>3</sub> y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-carbociclilo; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado  
10 opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>.

Cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo.

15 En la Fórmula Estructural (I) como se ha desvelado anteriormente, cada R<sup>5a</sup> y cada R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclilo, heterociclilo o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural, o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados  
20 independientemente entre N, S y O. En una realización, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un carbociclilo saturado de 3-7 miembros o un heterociclilo saturado de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O. En una realización, cada R<sup>5a</sup> y cada R<sup>5b</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural. En otra realización, R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup>  
25 son los dos hidrógeno.

En la Fórmula Estructural (I) como se ha desvelado anteriormente, cada carbociclilo o heterociclilo descrito anteriormente (por ejemplo, en los grupos representados por Y, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup>, R<sup>5b</sup>, -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> o R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados juntos) está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente  
30 entre halo (por ejemplo, cloro o flúor), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, =O, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halo, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con halo, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor), -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>) y CN. El heterociclilo en -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-heterociclilo representado por Y está opcionalmente sustituido con carbociclilo o heterociclilo además de los sustituyentes descritos anteriormente, en el que el carbociclilo o heterociclilo está opcionalmente sustituido con uno o más  
35 sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor) y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>).

En los compuestos de la Reivindicación 1, cada carbociclilo o heterociclilo descrito anteriormente está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor,  
40 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor) y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>).

En la Fórmula Estructural (I) como se ha desvelado anteriormente, cada alquilo descrito anteriormente (por ejemplo, en los grupos representados por Y, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5a</sup> o R<sup>5b</sup>) está opcional e independientemente sustituido con uno o  
45 más sustituyentes seleccionados independientemente entre halo (por ejemplo, flúor o cloro), -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>).

En los compuestos de la Reivindicación 1, cada alquilo descrito anteriormente está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y  
50 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

Como alternativa, cada carbociclilo (por ejemplo, cicloalquilo o fenilo), o heterociclilo descrito anteriormente está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  
55 flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>); y cada alquilo descrito anteriormente está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

Como alternativa, cada carbociclilo descrito anteriormente es cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) o fenilo; cada heterociclilo descrito anteriormente se selecciona independientemente entre azetidino, morfino, piperazino, piperidino, pirrolidino, azepano y octahidrociclopenta[c]pirrolo y tienilo; cada uno de dichos carbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo y fenilo está opcionalmente sustituido como se ha descrito en el párrafo anterior; y cada uno de dicho alquilo está  
60 opcionalmente sustituido como se ha descrito en el párrafo anterior.

65 Cada R<sup>G</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en el que cada alquilo en el grupo representado por R<sup>G</sup> está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre -alquilo (C<sub>1</sub>-

C<sub>4</sub>), cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), halo, -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>).

Cada m es 1 o 2. En una realización, m es 2.

- 5 En una primera realización alternativa, el compuesto de la presente invención se representa mediante la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es -CF<sub>3</sub>; e

10 Y se selecciona entre hidrógeno, -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -CH=N-OR<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>), -NO<sub>2</sub>, -COOH, -OH, -N=CH-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-[C(R<sup>5a</sup>)(R<sup>5b</sup>)]<sub>1-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-heterociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-C(O)-carbociclilo, -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>) y -N(R<sup>F</sup>)-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbociclilo, en los que R<sup>F</sup> en los grupos representados por Y es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

15 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>);

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -S(O)<sub>m</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>m</sub>-carbociclilo y -S(O)<sub>m</sub>-heterociclilo; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

20 cada R<sup>4</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo; o

cada R<sup>5a</sup> y cada R<sup>5b</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), carbociclilo o heterociclilo o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural, o

25 R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un carbociclilo no aromático de 3-7 miembros o un heterociclilo no aromático de 4-7 miembros, en el que el heterociclilo formado por R<sup>5a</sup> y R<sup>5b</sup> comprenden opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O.

R<sup>F</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

cada m es 1 o 2, en la que:

30 cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor) y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>);

35 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor; y

cada R<sup>G</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en el que cada grupo alquilo representado por R<sup>G</sup> está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

- 40 En una segunda realización alternativa, el compuesto de la presente invención se representa mediante la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X es -CF<sub>3</sub>.

Y se selecciona entre hidrógeno, -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -NH-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -NH-C(O)-heterociclilo, -NH-C(O)-carbociclilo y -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en la que:

45 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>); y

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en el que el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

50 cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, y

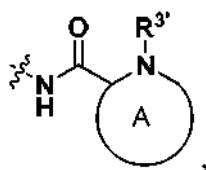
-N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>); y cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes

55 las variables son como se han descrito anteriormente en la primera realización alternativa.

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

60 X es -CF<sub>3</sub>.

Y se selecciona entre hidrógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>),



-NH-C(O)-fenilo, -NH-C(O)-tienilo y -NH-S(O)<sub>2</sub>-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), en la que:

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>); y

5 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-cicloalquilo; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado;

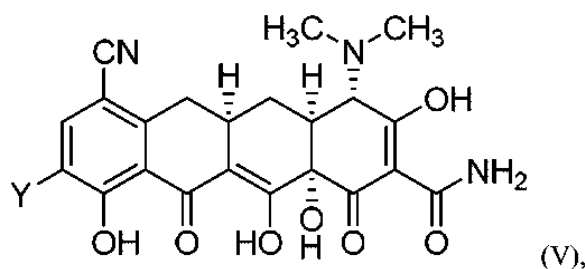
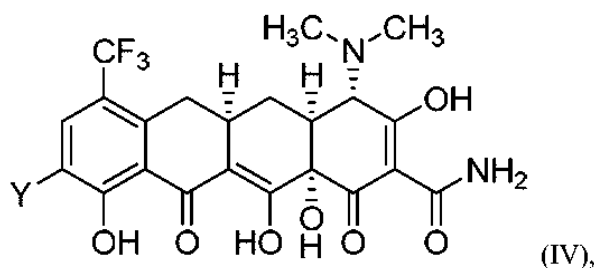
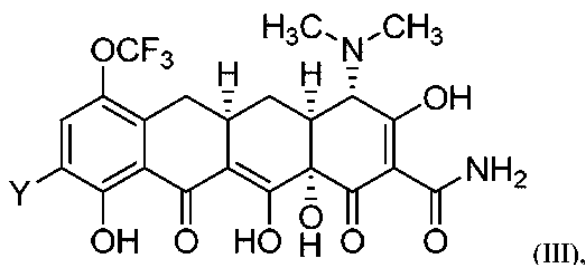
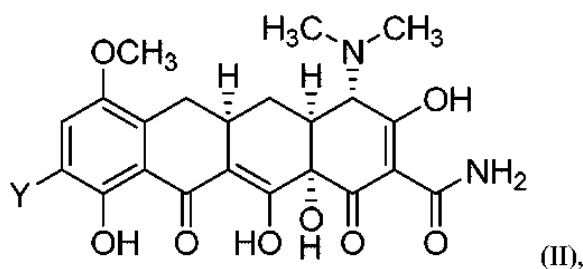
el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;

10 cada cicloalquilo, fenilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>); y

15 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor. El resto de las variables son como se han descrito anteriormente en la segunda realización alternativa.

En una cuarta realización alternativa, el compuesto de Fórmula Estructural (I) se representa mediante la Fórmula Estructural (IV):



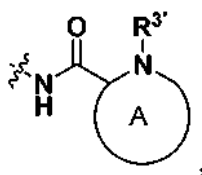
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

Y se selecciona entre  $\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ ,  $\text{-NH-C(O)-heterociclilo}$ ,  $\text{-NH-C(O)-fenilo}$  y  $\text{-NH-S(O)}_2\text{-alquilo}$  ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ); cada  $\text{R}^2$  es independientemente hidrógeno o un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ );

5 cada  $\text{R}^3$  es independientemente un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o un  $\text{-alquilen (C}_0\text{-C}_1\text{)-carbociclilo}$ ; o

$\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado. El heterociclilo saturado (por ejemplo, azetidínilo, morfínilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azepanilo y octahidrociclopenta[c]pirrolilo) está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor y  $\text{-NN}_2$ ,  $\text{-NH-alquilo (C}_1\text{-C}_3\text{)}$ . El resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la Fórmula Estructural (I) en la segunda realización alternativa. Los inventores también desvelan compuestos de la Fórmula Estructural (II), (III) y (V) y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que Y es como se ha definido en el párrafo anterior y de la quinta a la octava realizaciones más adelante.

15 En una quinta realización alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV), Y es:



20 en el que el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros y  $\text{R}^3$  es hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), carbociclilo o heterociclilo, en los que el alquilo, carbociclilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre los grupos descritos anteriormente para la Fórmula Estructural (I). El resto de las variables son como se han descrito anteriormente en la cuarta realización alternativa. Más específicamente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ). Aún más específicamente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno o metilo. En otra realización más específica, el anillo A se selecciona entre el grupo que consiste en azetidínilo, morfínilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azepanilo y octahidrociclopenta[c]pirrolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ),  $\text{-F}$ ,  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor, tal como  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CF}_3$  o  $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$ ; y el resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la quinta realización alternativa. Aún más específicamente,  $\text{R}^3$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) (por ejemplo, metilo).

30 En una sexta realización alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV), Y es  $\text{-NH-C(O)-heteroarilo}$ , y el resto de las variables son como se han descrito en la tercera realización alternativa. Más específicamente, Y es  $\text{-NH-C(O)-tienilo}$ .

35 En una séptima realización alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV), Y es  $\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ ,  $\text{R}^3$  es un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o un  $\text{-alquilen (C}_0\text{-C}_1\text{)-cicloalquilo (C}_3\text{-C}_6\text{)}$ ; y el resto de las variables son como se han descrito en la cuarta realización alternativa.

40 En una octava realización alternativa, para compuestos representados por la Fórmula Estructural (IV):

Y es  $\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ ;

$\text{R}^2$  es hidrógeno o un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ );

$\text{R}^3$  es un alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) o un  $\text{-alquilen (C}_0\text{-C}_1\text{)-cicloalquilo (C}_3\text{-C}_6\text{)}$ ; o

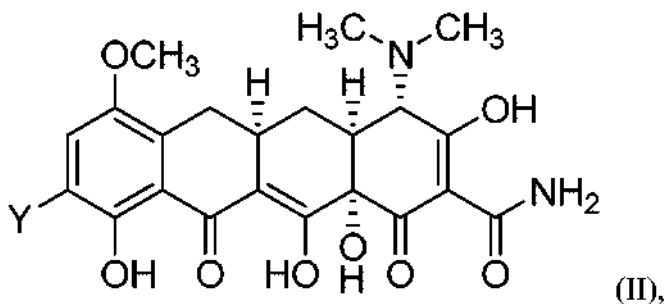
45  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ),  $\text{-F}$ ,  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor, tal como  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CF}_3$  o  $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$ .

50 Los ejemplos del heterociclilo incluyen azetidínilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azepanilo y octahidrociclopenta[c]pirrolilo, cada uno de los azetidínilo, piperidinilo, pirrolidinilo, azepanilo y octahidrociclopenta[c]pirrolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ),  $\text{-F}$ ,  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor, tal como  $\text{-CF}_3$ ,  $\text{-CH}_2\text{CF}_3$  o  $\text{-CH}_2\text{CHF}_2$ .

55

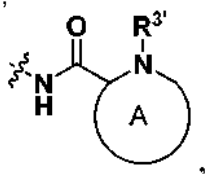


En un noveno ejemplo alternativo, los inventores desvelan compuestos de la Fórmula Estructural (II):



5 en la que:

Y se selecciona entre  $\text{-NH-C(O)-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$ ,

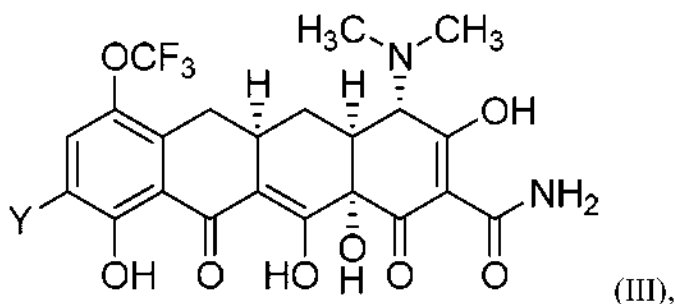


- 10 y  $\text{-NH-S(O)}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$ , en la que el  $\text{-NH-S(O)}_2\text{-alquilo (C}_1\text{-C}_6\text{)}$  en el grupo representado por Y está opcionalmente sustituido con flúor;
- cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y  $\text{-CH}_3$ ; y
- 15 cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y  $\text{-alquilen (C}_0\text{-C}_1\text{)-carbociclilo}$ ; o  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado opcionalmente sustituido con flúor;
- el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;
- $\text{R}^{3'}$  es hidrógeno o metilo;
- cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor y  $\text{-N(R}^G\text{)(R}^G\text{)}$ ;
- 20 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor,  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor; y
- cada  $\text{R}^G$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ), en el que cada grupo alquilo representado por  $\text{R}^G$  está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro,
- 25  $\text{-O-alquilo (C}_1\text{-C}_4\text{)}$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor.

En un ejemplo, para compuestos de la Fórmula Estructural (II), el heterociclilo representado por el anillo A o  $\text{-NR}^2\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en azetidino, morfino, piperazino, piperidino, pirrolidino, azepano y octahidrociclopenta[c]pirrolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con flúor. El resto de las variables son como se han descrito anteriormente para el noveno ejemplo alternativo.

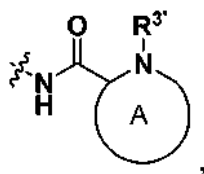
En otro ejemplo, para compuestos de la Fórmula Estructural (II), el carbociclilo en el grupo representado por  $\text{R}^3$  es un cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ) y el resto de las variables son como se han descrito en el noveno ejemplo alternativo.

35 En un décimo ejemplo alternativo, los compuestos de la presente invención se representan mediante la Fórmula Estructural



40 en la que:

Y se selecciona entre -NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>),

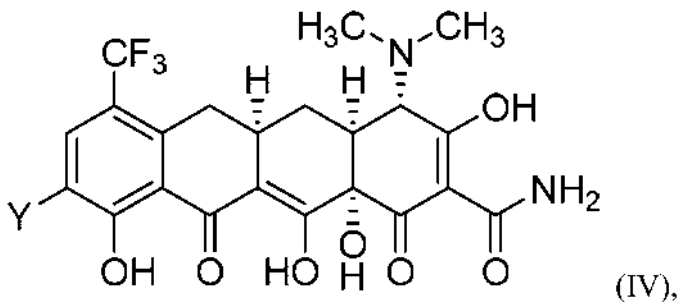


- 5 -NH-C(O)-fenilo y -NH-C(O)-tienilo, en la que:  
 el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;  
 el fenilo en el grupo representado por Y está opcionalmente sustituido con -OCH<sub>3</sub> o -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>;  
 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y -CH<sub>3</sub>; y  
 10 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-carbociclilo, en el que el  
 alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>; o  
 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado  
 opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>;  
 15 cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con  
 flúor y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>); cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor; y  
 cada R<sup>G</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en el que cada grupo alquilo representado por R<sup>G</sup> está opcional e  
 20 independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro,  
 -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

En otro ejemplo, para compuestos de la Fórmula Estructural (III) descritos en el décimo ejemplo alternativo, el  
 heterociclilo representado por el anillo A o -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en  
 25 azetidino, piperazino, morfolino, piperidino, pirrolidino, azepano y octahidrociclopenta[c]pirrolino, cada uno de  
 los cuales está opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>; y el resto de las variables son como se han descrito en  
 el décimo ejemplo alternativo.

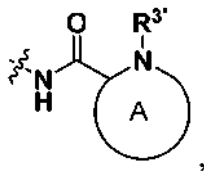
En otro ejemplo, para compuestos de la Fórmula Estructural (III) descritos en el décimo ejemplo alternativo, el grupo  
 30 carbociclilo representado por R<sup>3</sup> es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el resto de las variables son como se han descrito en el  
 décimo ejemplo alternativo.

En una undécima realización alternativa, los compuestos de la presente invención se representan mediante la  
 Fórmula Estructural (IV):



35 en la que:

40 Y se selecciona entre -NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) y



45 en la que el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;  
 cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y -CH<sub>3</sub>; y  
 cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-carbociclilo, en el que el

alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>; o R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>;

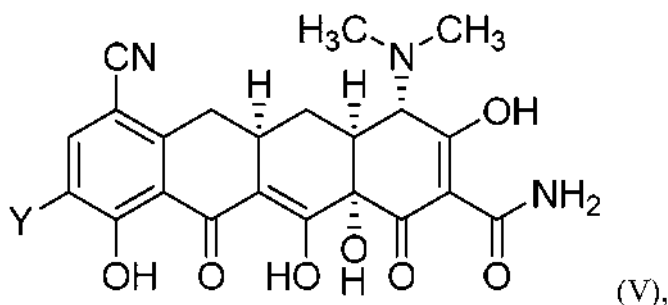
5 cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>);

10 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor; y cada R<sup>G</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en el que cada grupo alquilo representado por R<sup>G</sup> está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

15 En una realización, para compuestos de la Fórmula Estructural (IV) descritos en la undécima realización alternativa, el heterociclilo representado por el anillo A o -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en azetidino, piperidino, pirrolidino, azepano y octahidrociclopenta[c]pirrolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>. El resto de las variables son como se han descrito anteriormente para la undécima realización alternativa.

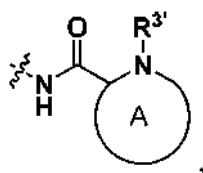
20 En otra realización, para compuestos de la Fórmula Estructural (IV) descritos en la undécima realización alternativa, el carbociclilo en el grupo representado por R<sup>3</sup> es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) y el resto de las variables son como se han descrito en la undécima realización alternativa.

25 En un duodécimo ejemplo alternativo, los compuestos de la presente invención se representan mediante la Fórmula Estructural (V):



en la que:

30 Y se selecciona entre hidrógeno, -NH<sub>2</sub>, -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) y



35 en la que el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o metilo;

cada R<sup>2</sup> se selecciona independientemente entre hidrógeno y -CH<sub>3</sub>; y

cada R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -alquilen (C<sub>0</sub>-C<sub>1</sub>)-carbociclilo, en el que el alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) está opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>; o

40 R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado opcionalmente sustituido con flúor u -OCH<sub>3</sub>;

cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor y -N(R<sup>G</sup>)(R<sup>G</sup>); cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor;

45 cada R<sup>G</sup> es hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), en el que cada grupo alquilo representado por R<sup>G</sup> está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

50 En un ejemplo, para compuestos de la Fórmula Estructural (V) descritos en el duodécimo ejemplo alternativo, el heterociclilo saturado representado por el anillo A o -NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en azetidino, piperidino, pirrolidino, azepano y octahidrociclopenta[c]pirrolilo. El resto de las variables

son como se han descrito anteriormente para el duodécimo ejemplo alternativo.

En otro ejemplo, para compuestos de la Fórmula Estructural (V) descritos en el duodécimo ejemplo alternativo, el carbociclilo en el grupo representado por  $R^3$  es un cicloalquilo ( $C_3-C_6$ ) y el resto de las variables son como se han descrito en el duodécimo ejemplo alternativo.

Más adelante en las Tablas 1-4 se muestran compuestos a modo de ejemplo representados por la Fórmula Estructural (I):

10 Tabla 1. Compuestos a modo de ejemplo de Fórmula II ( $X=OCH_3$ )

Compuesto N.º	Y
100	
101	
102	
103	
104	
105	

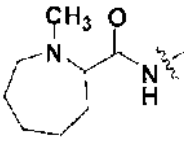
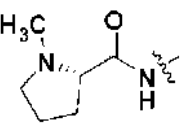
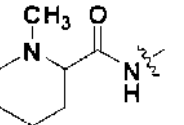
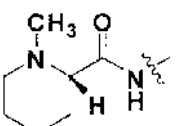
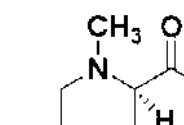
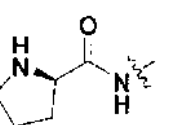
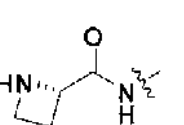
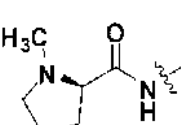
106	
107	
108	
109	
110	
111	

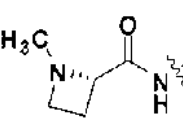
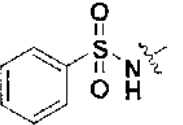
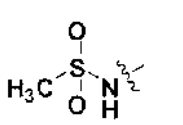
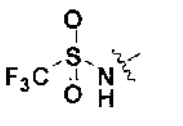
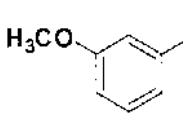
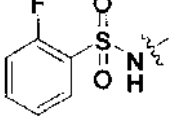
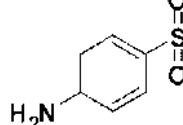
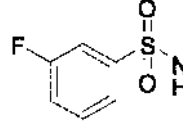
112	
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	

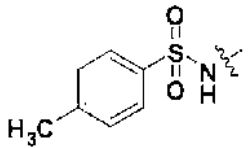
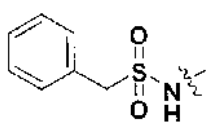
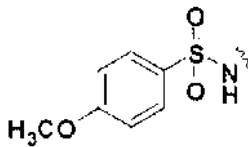
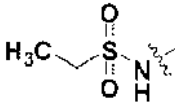
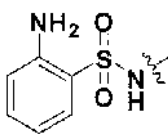
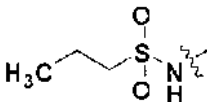
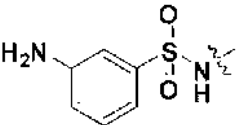
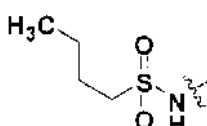
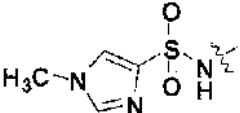
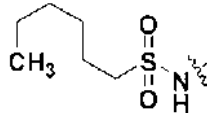
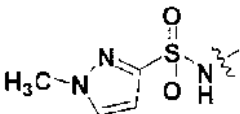
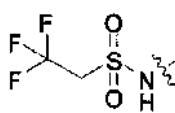
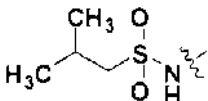
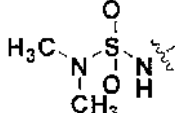
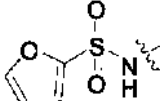
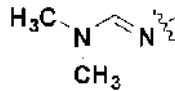
120	
121	
122	
123	
124	
125	
126	
127	

128	
129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

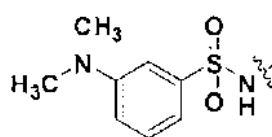
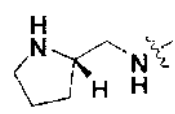
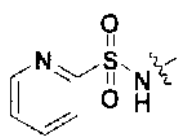
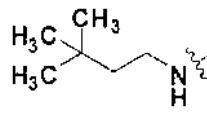
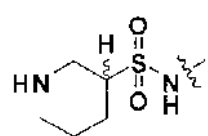
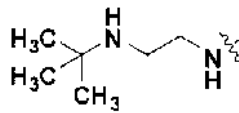
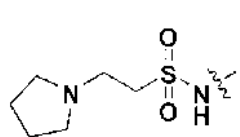
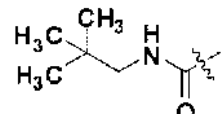
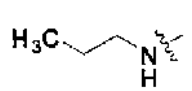
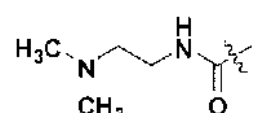
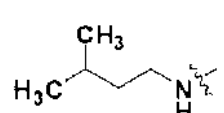
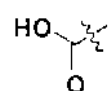
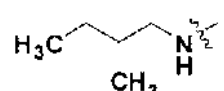
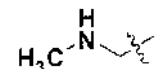

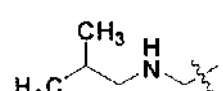
136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	
143	

144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	
151	

152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	
159	

160		168	
161		169	
162		170	
163		171	
164		172	
165		173	
166		174	
167		175	



176		184	
177		185	
178		186	
179		187	
180		188	
181		189	
182		190	
183		191	

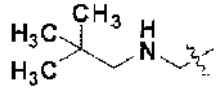
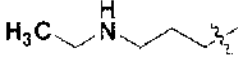
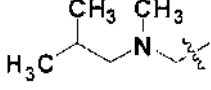
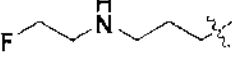
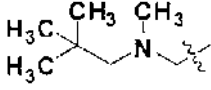
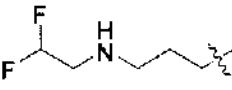
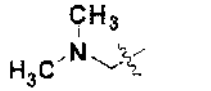
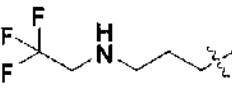
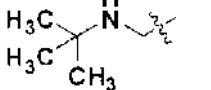
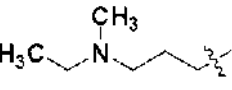
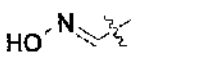
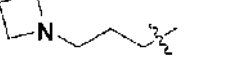
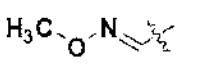

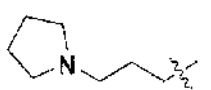
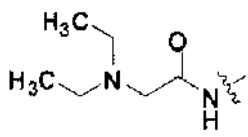
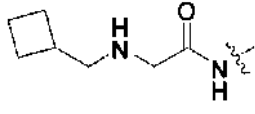
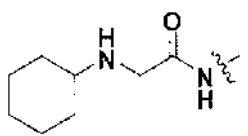
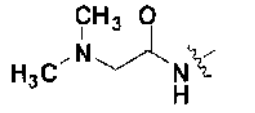
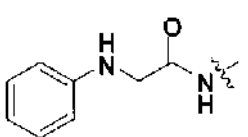
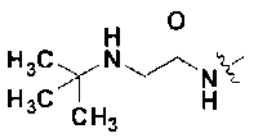
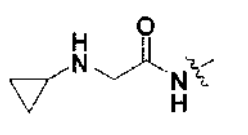
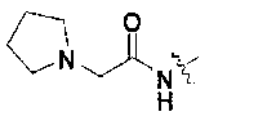
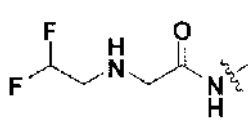
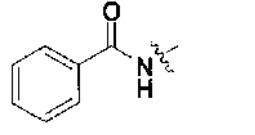
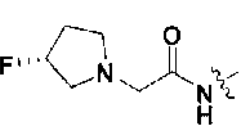
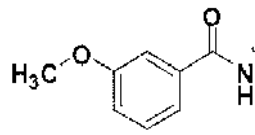
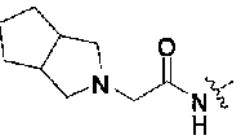
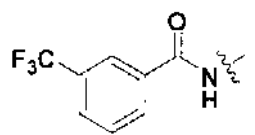
192		200	
193		201	
194		202	
195		203	
196		204	
197		205	
198		206	
199			

Tabla 2. Compuestos a modo de ejemplo de Fórmula III (X=OCF<sub>3</sub>).

Compuesto N.º	Y
207	
208	
209	
210	
211	
212	
213	

214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

222		229	
223		230	
224		231	
225		232	
226		233	
227		234	
228		235	

236	 <chem>CN(C)CC(=O)N</chem>	243	 <chem>C1CCN1CC(=O)N</chem>
237	 <chem>C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	244	 <chem>CN(C)C(=O)CC(=O)N</chem>
238	 <chem>C1=CC=CC=C1CC(=O)N</chem>	245	 <chem>CC(C)(C)C(C)(C)NCC(=O)N</chem>
239	 <chem>C1CC1CC(=O)N</chem>	246	 <chem>C1CCN1CC(=O)N</chem>
240	 <chem>FC(F)CC(=O)N</chem>	247	 <chem>C1=CC=CC=C1C(=O)CC(=O)N</chem>
241	 <chem>C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	248	 <chem>COc1cccc(c1)C(=O)CC(=O)N</chem>
242	 <chem>C1CCN(C1)CC(=O)N</chem>	249	 <chem>C1=CC=C(C=C1C(=O)CC(=O)N)C(F)(F)F</chem>

250	
251	
252	
253	
254	
255	
256	

257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	

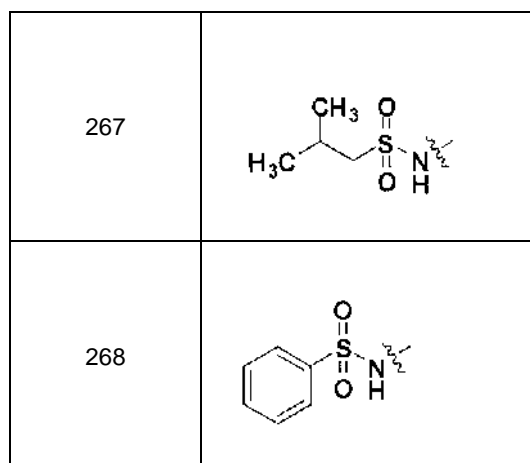
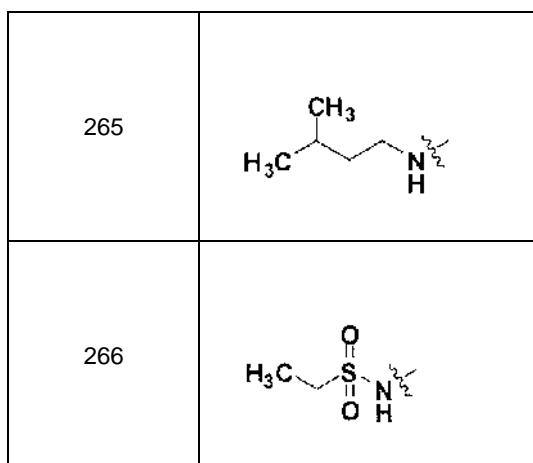
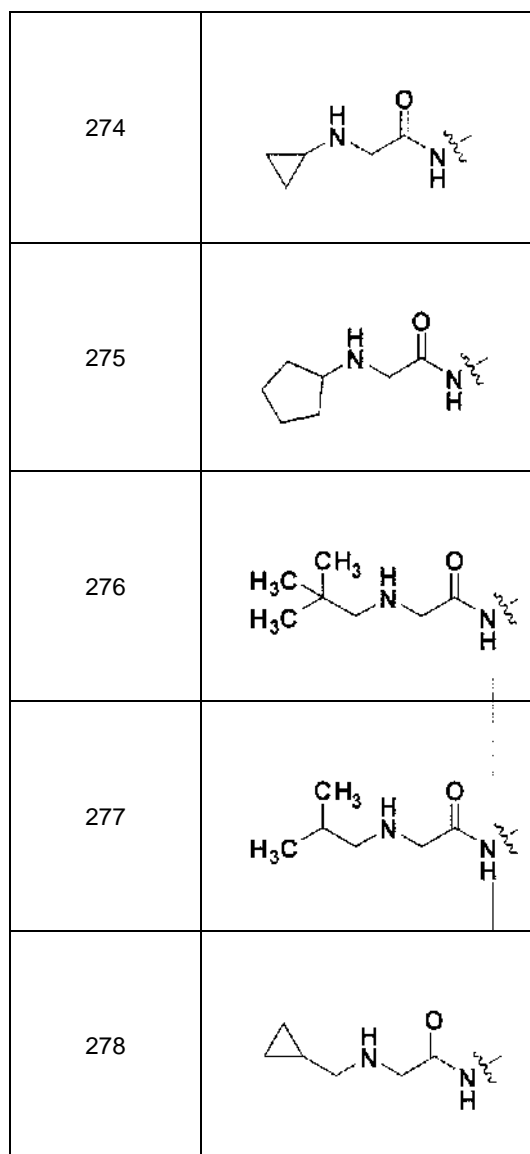
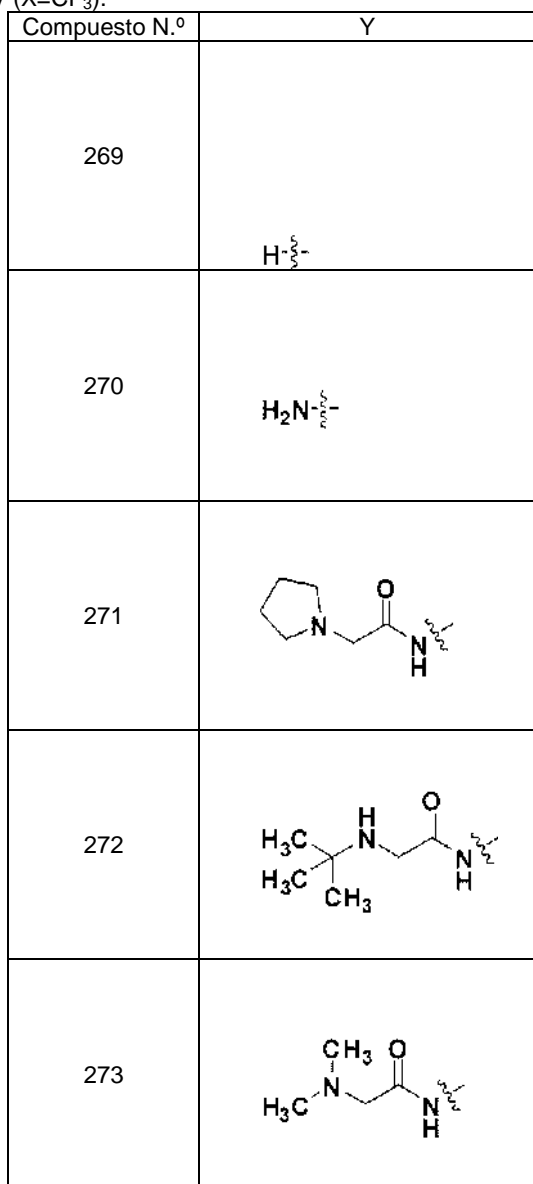
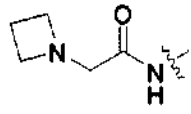
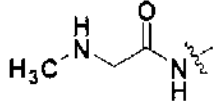
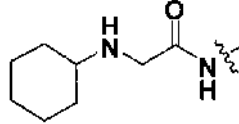
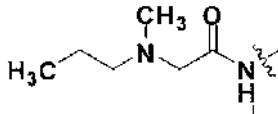
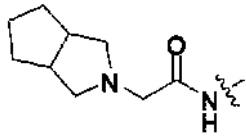
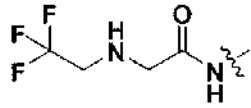
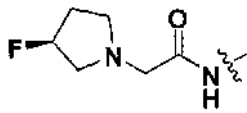
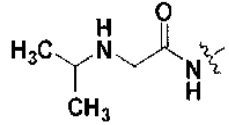
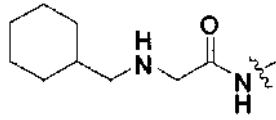
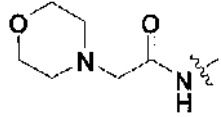
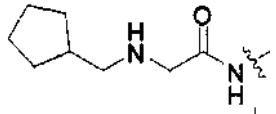
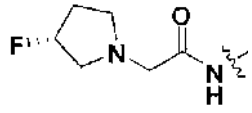
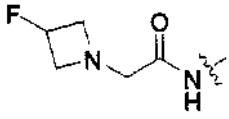
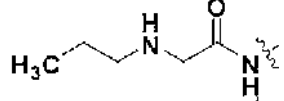
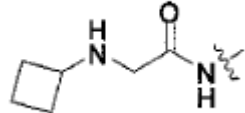


Tabla 3. Compuestos a modo de ejemplo de Fórmula IV (X=CF<sub>3</sub>).



279	
280	
281	
282	
283	
284	
285	

286	
287	
288	
289	
290	
291	
292	
293	



294	
295	
296	
297	
298	
299	
300	
301	

302	
303	
304	
305	
306	
307	
308	
309	

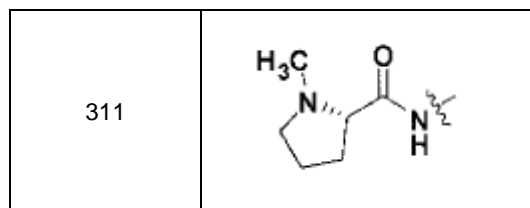
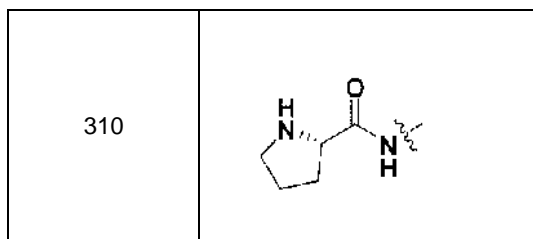
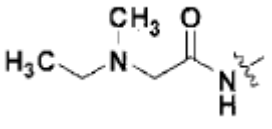
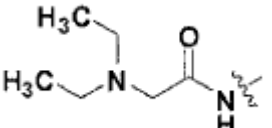
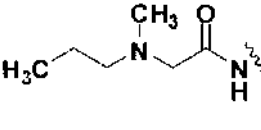
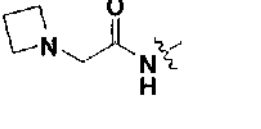
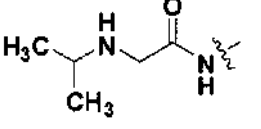
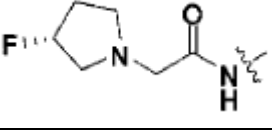
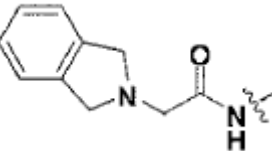
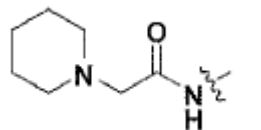
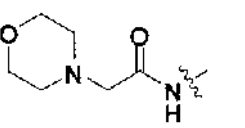
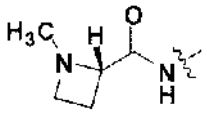
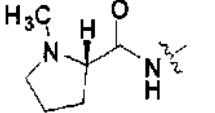


Tabla 4. Compuestos a modo de ejemplo de Fórmula V (X=CN).

Compuesto N.º	Y
312	
313	
314	
315	
316	
317	

Compuesto N.º	Y
318	
319	
320	
321	
322	
323	
324	

Compuesto N.º	Y
325	
326	
327	
328	
329	
330	
331	
332	
333	

Compuesto N.º	Y
334	
335	

## Definiciones

- 5 "Alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente ramificado o de cadena lineal, saturado, alifático que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un radical que tiene de 1-6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. "alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.
- 10 "Alquileno" significa un radical hidrocarburo divalente de cadena lineal alifático saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, "alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" significa un radical alifático saturado divalente que tiene de 1-6 átomos de carbono en una disposición lineal, por ejemplo, -[(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>], donde n es un número entero de 1 a 6. "Alquileno (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno.
- 15 "Ariilo" o "aromático" significa un sistema de anillo carbocíclico aromático, monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico). En una realización, "ariilo" es un sistema de anillo monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros. Los sistemas de ariilo incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno y antraceno.
- 20 "Carbociclilo" significa un grupo cíclico con únicamente átomos de carbono en el anillo. "Carbociclilo" incluye un anillo de hidrocarburo cíclico, saturado o insaturado, alifático de 3-12 miembros o un anillo aromático de 6-12 miembros. Un resto carbociclilo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteado, espiro bicíclico o policíclico.
- 25 Los carbociclilos monocíclicos son anillos de hidrocarburos alifático cíclico saturados o insaturados o anillos de hidrocarburo aromático que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los carbociclilos monocíclicos incluyen cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y fenilo.
- 30 Un carbociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.
- 35 Un carbociclilo espiro bicíclico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.
- 40 Un carbociclilo bicíclico puenteado tiene dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.
- 45 Los carbociclilos policíclicos tienen más de dos anillos (por ejemplo, tres anillos que dan como resultado un sistema de anillo tricíclico) y los anillos adyacentes tienen al menos un átomo de anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el resto de las estructuras del anillo son carbociclilos monocíclicos o heterociclilos monocíclicos. Los sistemas de anillo policíclicos incluyen sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. Un sistema de anillo espiro policíclico tiene al menos dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. Un sistema de anillo policíclico puenteado tiene al menos dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común.
- 50 "Cicloalquilo" significa un anillo hidrocarburo alifático cíclico saturado. Por lo tanto, "cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>" significa un radical de hidrocarburo de un anillo hidrocarburo cíclico alifático saturado (de 3-7 miembros). Un cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> incluye, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.
- 55 "Cicloalqueno" significa un anillo hidrocarburo cíclico alifático que tiene uno o más dobles enlaces en el anillo.
- "Cicloalquino" significa un anillo hidrocarburo cíclico alifático que tiene uno o más triples enlaces en el anillo.
- 60 "Heterociclilo" significa un anillo cíclico alifático, saturado o insaturado, de 4-12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O o S o un anillo heteroaromático. Cuando un heteroátomo es S, este puede estar opcionalmente mono o dioxigenado (es decir, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-). El heterociclilo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteado, espiro bicíclico o policíclico.
- 65 "Heterociclilo saturado" significa un grupo heterociclilo alifático sin ningún grado de insaturación (es decir, ningún doble enlace o triple enlace). Este puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico puenteado, espiro bicíclico o policíclico.
- Los ejemplos de heterociclilos saturados monocíclicos incluyen, pero sin limitación, azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, hexahidropirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, tetrahidro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de tetrahidro-2H-1,2-tiazina, isotiazolidina, 1,1-dióxido de isotiazolidina. Los ejemplos de anillos heteroaromáticos incluyen, pero sin limitación, furano, tiofeno, pirrol, imidazol,

pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, N-óxido de piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina y tetrazol.

5 Un heterociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos condensados incluyen, pero sin limitación, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, indolina, isoindolina, 10 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-dihidrobenzo[d]oxazol, 2,3-dihidrobenzo[d]tiazol, octahidrobenzo[d]oxazol, octahidro-1H-benzo[d]imidazol, octahidrobenzo[d]tiazol, octahidrociclopenta[c]pirrol, 3-azabicyclo[3,1,0]hexano, 3-azabicyclo[3,2,0]heptano, indolizina, indol, isoindol, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina.

15 Un heterociclilo espiro bicíclico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Como alternativa, el segundo anillo es fenilo. Un ejemplo de heterociclilo espiro bicíclico incluye, pero sin limitación, azaespiro[4,4]nonano, 7-azaespiro[4,4]nonano, azaespiro[4,5]decano, 8-azaespiro[4,5]decano, azaespiro[5,5]undecano, 3-azaespiro[5,5]undecano y 3,9-diazaespiro[5,5]undecano.

Un heterociclilo bicíclico puenteado tiene dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el otro anillo es un carbociclo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos puenteados incluyen, pero sin limitación, azabicyclo[3,3,1]nonano, 3-azabicyclo[3,3,1]nonano, azabicyclo[3,2,1]octano, 3-diazabicyclo[3,2,1]octano, 6-azabicyclo[3,2,1]octano y azabicyclo[2,2,2]octano, 2-azabicyclo[2,2,2]octano.

Los heterociclilos policíclicos tienen más de dos anillos, uno de los cuales es un heterociclilo (por ejemplo, tres anillos que dan como resultado un sistema de anillo tricíclico) y teniendo los anillos adyacentes un átomo de anillo en común. Los sistemas de anillo policíclicos incluyen sistemas de anillo condensados, puenteados y espiro. Un sistema de anillo policíclico condensado tiene al menos dos anillos que tienen dos átomos de anillo adyacentes en común. Un sistema de anillo espiro policíclico tiene al menos dos anillos que tienen únicamente un átomo de anillo en común. Un sistema de anillo policíclico puenteado tiene al menos dos anillos que tienen tres o más átomos de anillo adyacentes en común.

35 A menos que se especifique lo contrario, un heterociclilo o a carbociclilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (tal como dos, tres, cuatro y cinco) sustituyentes. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados incluyen alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), halo, -OH, alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquiltio (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilsulfonilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -N(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>), -CN, haloalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y haloalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). Oxo (C=O) también es un sustituyente adecuado y los ejemplos de anillos heterocíclicos con un sustituyente oxo incluyen, pero sin limitación, 1-óxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-1,2-tiazina y 1,1-dióxido de isotiazolidina, pirrolidin-2-ona, piperidin-2-ona, piperazin-2-ona y morfolin-2-ona. Cuando el heterociclilo contiene un átomo de nitrógeno en el anillo que no está conectado a un átomo de anillo adyacente mediante un doble enlace, también se contemplan sustituyentes en tales átomos de nitrógeno en el anillo. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes adecuados para átomos de nitrógeno en el anillo incluyen alquilo (tal como -Me o -Et) y acilo (por ejemplo, -CHO, CH<sub>3</sub>CO- y CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO-). En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -Cl, -F, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor) y -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>).

50 "Heteroarilo" o "anillo heteroaromático" significa un radical de anillo monocíclico o bicíclico, heteroaromático, monovalente de 5-12 miembros. Un heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre N, O y S. Los heteroarilos incluyen, pero sin limitación, pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-tiadiazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina y tetrazol. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen, pero sin limitación, sistemas de anillo bicyclo[4,4,0] y bicyclo[4,3,0] condensados, tales como indolizina, indol, isoindol, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina y pteridina.

60 "Hetero" se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema de anillo por al menos un heteroátomo seleccionado entre N, S y O. "Hetero" también se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema acíclico. Un sistema de anillo hetero o un sistema hetero acíclico puede tener 1, 2, 3 o 4 miembros de átomo de carbono reemplazados por un heteroátomo.

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

65 "Alcoxi" significa un radical alquilo unido a través de un átomo de enlace de oxígeno. "Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)" incluye

metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

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

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

"Fluoro" significa -F.

10 Como se usa en el presente documento, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor significa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o más grupos -F. Los ejemplos de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor incluyen, pero sin limitación, -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

15 Como se usa en el presente documento, "amino" incluyen -NH<sub>2</sub>, monoalquilamino y dialquilamino.

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

20 A menos que se especifique lo contrario, un grupo alquilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más (tal como dos, tres, cuatro y cinco) sustituyentes. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en halógeno (-Cl, -F o -Br), alquilo, amino, -OH, alcoxi, haloalquilo, halocicloalquilo, cicloalquilo, arilo y heteroarilo. En una realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -Cl, -F, alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -OH, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido con flúor) y -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>2</sup>). En otra realización, los sustituyentes se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -O-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) y alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con flúor.

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

35 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" significa componentes no terapéuticos que son de suficiente pureza y calidad para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administra apropiadamente a un animal o ser humano, normalmente no producen una reacción adversa y se usan como vehículo para una sustancia farmacológica (es decir, un compuesto de la presente invención).

40 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención también están incluidas. Por ejemplo, se puede obtener una sal ácida de un compuesto de la presente invención que contiene una amina u otro grupo básico haciendo reaccionar el compuesto con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, que da lugar a formas de sales aniónicas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de sales aniónicas incluyen el acetato, benzenosulfonato, benzoato, bicarbonato, bitartrato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gliceptato, gluconato, glutamato, glicolilarsanilato, hexilresorcinato, bromhidrato, clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, subacetato, succinato, sulfato, tannato, tartrato, teoclato, tosilato y trietiyoduro.

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

60 Las sales de los compuestos de la presente invención que contiene un ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido pueden prepararse mediante reacción con una base adecuada. Dicha sal farmacéuticamente aceptables puede prepararse con una base que proporcione un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalinotérreo (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables, tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitlohexilamina, N,N'-

65

dibenciletilendiamina, 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)amina, tri-(2-hidroxietil)amina, procaína, dibencilpiperidina, dehidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos, tales como lisina y arginina.

5 La invención también incluye diversos isómeros y mezclas de los mismos. Determinados compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que se diferencian únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, más comúnmente porque contienen un átomo de carbono sustituido  
10 asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa un par de moléculas que son imágenes especulares la una de la otra y no son superponibles. Los diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, más comúnmente porque contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente, "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes en torno a uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no se define como R o S, está presente tanto un enantiómero puro como una mezcla de ambas configuraciones.

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

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

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

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

40 "Enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina" se refiere a una enfermedad o trastorno que puede tratarse, prevenirse o mejorarse de otro modo mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la presente invención. La enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina incluye infecciones, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedades autoinmunes, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, artritis, osteoporosis, artrosis, esclerosis múltiple, osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, prostatitis, crecimiento e invasión tumoral, metástasis, diabetes, proteinuria diabética, panbronquiolititis; aneurismas aórticos o vasculares, heridas de tejido cutáneo, ojo seco, hueso, degradación del cartílago, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos, cardiopatía, diabetes juvenil, bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; granulomatosis de Wegener; dermatosis neutrófilas y otras enfermedades inflamatorias, tales como dermatitis herpetiforme, vasculitis leucocitoclástica, lupus eritematoso ampolloso, psoriasis pustular, eritema elevado crónico; vitiligo; lupus discoide eritematoso; pioderma gangrenoso; psoriasis pustular; blefaritis o meibomianitis; enfermedad de Alzheimer; maculopatía degenerativa; gastroenteritis aguda y crónica y colitis; cistitis aguda y crónica y uretritis; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica; pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insectos; quemaduras y quemaduras solares, trastorno de la masa ósea, lesión pulmonar aguda, trastornos pulmonares crónicos, isquemia, ictus o ictus isquémico, heridas en la piel, aneurisma aórtico o vascular, retinopatía diabética, ictus hemorrágico, angiogénesis y otros estados para los cuales se ha descubierto que los compuestos de tetraciclina son activos (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.789.395; 5.834.450; 6.277.061 y 5.532.227).

65 Además, un procedimiento para tratar cualquier enfermedad o estado patológico que podría beneficiarse de la modulación de la expresión y/o función del óxido nítrico, metaloproteasas, mediadores proinflamatorios y citocinas, especies de oxígeno reactivo, componentes de la respuesta inmune, incluyendo quimiotaxis, transformación de linfocitos, retraso en la hipersensibilidad, producción de anticuerpos, fagocitosis y metabolismo oxidativo de los fagocitos. Un procedimiento para tratar cualquier enfermedad o estado patológico que podría beneficiarse de la

modulación de la expresión y/o función de la proteína C reactiva, rutas de señalización (por ejemplo, ruta de señalización FAK) y/o aumentar la expresión de COX-2 y PGE2, la producción está cubierta. Se cubre un procedimiento para tratar cualquier enfermedad o estado patológico que podría beneficiarse de la inhibición de la neovascularización.

5 Los compuestos de la invención pueden usarse para prevenir o tratar enfermedades importantes de mamíferos y veterinarias, tales como diarrea, infecciones del tracto urinario, infecciones de la piel y de la estructura de la piel, infecciones de oídos de nariz y de garganta, infecciones de heridas, mastitis y similares. Además los compuestos de tetraciclina de la invención para su uso en el tratamiento de neoplasias también están incluidos (van der Bozert y col., Cancer Res., 48: 6686-6690 (1988)).

15 Las infecciones que pueden tratarse usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, aunque sin limitaciones, infecciones de la piel, infecciones del GI, infecciones del tracto urinario, infecciones genitourinarias, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de los senos paranasales, infecciones del oído medio, infecciones sistémicas, cólera, gripe, bronquitis, acné, malaria, enfermedades de transmisión sexual, incluyendo sífilis y gonorrea, enfermedad del legionario, Enfermedad de Lyme, fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tífus, peste bubónica, gangrena gaseosa, infecciones adquiridas en el hospital, leptospirosis, tos ferina, ántrax e infecciones causadas por los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión o psitacosis. Las infecciones pueden ser infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y víricas (incluso aquellas que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina).

25 En una realización, la infección puede estar causada por bacterias. En otra realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva. En un aspecto específico de la presente realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva seleccionada de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Clostridium* spp., *Actinobacteria* spp. y *Listeria* spp.

30 En otra realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa. En un aspecto de esta realización, la infección está causada por una proteobacteria (por ejemplo, Betaproteobacteria y Gammaproteobacteria), incluyendo *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias de ácido acético, *Legionella* o alfa-proteobacterias tales como *Wolbachia*. En otro aspecto, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada de cianobacterias, espiroquetas, bacterias de azufre verde o sin azufre verdes. En un aspecto específico de la presente realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada de *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, incluyendo las que contienen  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido y/o carbapenemasas), *Bacteroidaceae* (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibriocholerae*), *Pasteurellae* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (por ejemplo, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (por ejemplo, *Moraxella catarrhalis*), cualquier especie de *Proteeae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp. y *Campylobacter* spp.

40 En una realización particular, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas* y *Acinetobacter* spp.

45 En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus*, y *E. faecalis*.

50 En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en rickettsiae, chlamydiae, *Legionella* spp. y *Mycoplasma* spp. En otra realización, la infección es causada por un organismo resistente a las tetraciclinas o cualquier miembro de primera y segunda generación de antibióticos tetraciclinas (por ejemplo, doxiciclina o minociclina).

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

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

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

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

65 En otra realización, la infección está causada por un patógeno resistente a múltiples fármacos (que tiene resistencia intermedia o completa a dos o más antibióticos cualesquiera). En otra realización, la infección viral es una infección por *Bacillus anthracis*. "Infección por *Bacillus anthracis*" incluye cualquier estado, enfermedad o trastorno causado o que es el resultado de la exposición o supuesta exposición a *Bacillus Anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias de *Bacillus cereus*. En otra realización, la infección está causada por *Bacillus anthracis* (ántrax), *Yersinia pestis* (peste) o *Francisella tularensis* (tularemia).



En aún otra realización, la infección puede estar causada por más de un organismo de los descritos anteriormente. Ejemplos de tales infecciones incluyen, aunque sin limitaciones, infecciones intraabdominales (a menudo una mezcla de especies gramnegativas como *E. coli* y un anaerobio como *B. fragilis*), pie diabético (varias combinaciones de *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* y *Enterococcus* spp., anaerobios (S.E. Dowd, y col., PloS one 2008;3:e3326) y enfermedades respiratorias (especialmente en pacientes que tienen infecciones crónicas como fibrosis quística, por ejemplo, *S. aureus* más *P. aeruginosa* o *H. influenza*, patógenos atípicos), heridas y abscesos (diversas bacterias gramnegativas y grampositivas, en particular MSSA/MRSA, estafilococos negativos para la coagulasa, enterococos, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B. fragilis*) e infecciones del torrente sanguíneo (el 13 % eran polimicrobianas (H. Wisplinghoff, y col., Clin. Infect. Dis. 2004;39:311-317)).

En una realización adicional, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina no es una infección bacteriana. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención son esencialmente no antibacterianos. Por ejemplo, los compuestos no antibacterianos de la invención pueden tener valores de CMI superiores a aproximadamente 4 µg/ml (medidos por ensayos conocidos en la técnica y/o el ensayo proporcionado en el Ejemplo 14. En otra realización, los compuestos de tetraciclina de la invención tienen efectos antibacterianos y no antibacterianos.

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

Los IPAS incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios generalmente se caracterizan por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de la función. Los ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen, aunque sin limitaciones, infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones bacterianas y fúngicas), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación y traumatismo), agentes químicos (por ejemplo, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis tisular y varios tipos de reacciones inmunológicas.

Los ejemplos de trastornos inflamatorios se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, aunque sin limitaciones, artrosis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, que incluyen difteria y tos ferina); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones del tracto respiratorio superior, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis aguda y crónica y colitis; enfermedad inflamatoria del intestino; cistitis aguda y crónica y uretritis; vasculitis; septicemia; nefritis; pancreatitis; hepatitis; lupus; trastornos inflamatorios de la piel, incluyendo, por ejemplo, eccema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenoso, acné rosácea y dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas); y quemaduras solares.

Los IPAS también incluyen estados asociados a metaloproteinasas de matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades aberrantes de MMP o actividad de MMP. Los ejemplos de estados asociados a metaloproteinasas de la matriz ("MMPAS") pueden tratarse usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen, aunque sin limitaciones, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, artrosis, esclerosis múltiple (Liedtke y col., Ann. Neurol. 1998, 44: 35-46; Chandler y col., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades de la piel y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, trastornos inflamatorios, crecimiento e invasión tumoral (Stetler-Stevenson y col., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9:541-73; Tryggvason y col., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191-217; Li y col., Mol. Carcinog. 1998, 22: 84-89), metástasis, lesión pulmonar aguda, accidente cerebrovascular, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas de tejido cutáneo, ojo seco, degradación ósea y de cartílago (Greenwald y col., Bone 1998, 22 : 33-38; Ryan y col., Curr. Op. Rheumatol. 1996, 8: 238-247). Otras MMPAS incluyen las descritas en las patentes de Estados Unidos n.º 5.459.135; 5.321.017; 5.308.839; 5.258.371; 4.935.412; 4.704.383, 4.666.897 y RE 34.656.

En una realización adicional, las IPAS incluyen trastornos descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.929.055; y 5.532.227.

La enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina también incluye enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a NO. La expresión "estados asociados a NO" incluye estados que implican o están asociados con óxido nítrico (NO) u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). Un estado asociado con NO incluye estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de NO y/o iNOS. Preferentemente, el estado asociado a NO puede tratarse administrando compuestos de tetraciclina de la invención. Los trastornos, enfermedades y estados descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.231.894; 6.015.804; 5.919.774; y 5,789,395 también están incluidos como estados

asociados a NO.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados a estados asociados a NO pueden tratarse usando compuestos de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, aunque sin limitaciones, malaria, senescencia, diabetes, ictus vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), cardiopatía (lesión asociada a la reperfusión tras infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, artrosis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacterianas, víricas y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis e infecciones respiratorias, incluyendo el resfriado común; gastroenteritis aguda y crónica y colitis; cistitis aguda y crónica y uretritis; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; fibrosis quística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones farmacológicas; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas y eléctricas); y quemaduras solares.

En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es cáncer. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas (por ejemplo, adenocarcinomas y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados de tejido glandular o en los que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. Los sarcomas incluyen ampliamente tumores cuyas células están incluidas en una sustancia fibrilar u homogénea, como el tejido conectivo embrionario. Los ejemplos de carcinomas que se pueden tratar usando los compuestos de la invención incluyen, aunque sin limitaciones, carcinomas de próstata, de mama, de ovarios, de testículos, de pulmones, de colon y de mama. Los usos de los compuestos de la invención no se limitan al tratamiento de estos tipos de tumores, sino que se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema orgánico. Los ejemplos de cánceres tratables incluyen, aunque sin limitaciones, cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma ovárico, carcinoma de próstata, cáncer de pulmón y otros diversos cánceres también. Los compuestos de la invención también causan la inhibición del crecimiento del cáncer en adenocarcinomas, tales como, por ejemplo, de próstata, de mama, de riñón, de ovarios, de testículos y de colon. En una realización, los cánceres tratados por los compuestos de la invención incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 6.100.248; 5.843.925; 5.837.696; o 5.668.122.

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

En una realización adicional, los compuestos de la invención se administran en combinación con terapia estándar contra el cáncer, tales como, pero sin limitaciones, quimioterapia.

Los ejemplos de estados que responden a tetraciclina pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos también incluyen trastornos neurológicos que incluyen trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, aunque sin limitaciones, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencias relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (tales como enfermedad de Pick), Parkinson y otras enfermedades de cuerpos difusos de Lewy, demencia senil, enfermedad de Huntington, síndrome de Gilles de la Tourette, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), parálisis supranuclear progresiva, epilepsia y enfermedad de Reutilizable-Jakob; trastornos de la función autónoma, tales como hipertensión y trastornos del sueño, y trastornos neuropsiquiátricos, tales como depresión, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, psicosis de Korsakoff, manía, trastornos de ansiedad o trastornos fóbicos; trastornos de aprendizaje o memoria, por ejemplo, amnesia o pérdida de memoria relacionada con la edad, trastorno por déficit de atención, trastorno distímico, trastorno depresivo mayor, manía, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos por uso de sustancias psicoactivas, ansiedad, fobias, trastorno de pánico, así como trastorno afectivo bipolar, por ejemplo, trastorno bipolar afectivo (estado de ánimo) grave (BP-1), trastornos neurológicos afectivos bipolares, por ejemplo, migraña y obesidad.

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

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

En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es un trastorno de masa ósea. Los trastornos de masa ósea que pueden tratarse usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen trastornos en los que los huesos de un sujeto son trastornos y estados en los que la formación, reparación o remodelación del hueso es ventajosa. Por ejemplo, los trastornos de masa ósea incluyen osteoporosis (por ejemplo, disminución de la fuerza y la densidad óseas), fracturas óseas, formación de hueso

- asociada a procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de huesos frágiles), hipofosfatasa, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad ósea del mieloma y el agotamiento de calcio en el hueso, tal como el que está relacionado con el hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de la masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelación ósea es ventajosa para el sujeto, así como todos los demás trastornos asociados con los huesos o el sistema esquelético de un sujeto que puede tratarse con los compuestos de tetraciclina de la invención. En una realización adicional, los
- 5 es ventajosa para el sujeto, así como todos los demás trastornos asociados con los huesos o el sistema esquelético de un sujeto que puede tratarse con los compuestos de tetraciclina de la invención. En una realización adicional, los trastornos de masa ósea incluyen los derivados en las patentes de Estados Unidos n.º 5.459.135; 5.231.017; 5.998.390; 5.770.588; RE 34,656; 5.308.839; 4.925.833; 3.304.227; y 4.666.897.
- 10 En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es lesión pulmonar aguda. Las lesiones pulmonares agudas que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen síndrome respiratorio del adulto (SDRA), síndrome posbombeo (PPS) y traumatismo. El traumatismo incluye cualquier lesión en el tejido vivo causada por un agente o evento extrínseco. Los ejemplos de traumatismo incluyen, aunque sin limitaciones, lesiones por aplastamiento, contacto con una
- 15 superficie dura o cortes u otros daños a los pulmones.
- La enfermedad o trastornos sensibles a tetraciclina de la invención también incluyen trastornos pulmonares crónicos. Los ejemplos de trastornos pulmonares crónicos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen, aunque sin limitaciones, asma, fibrosis quística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfisema. En una realización adicional, Los ejemplos de
- 20 trastornos pulmonares agudos y/o crónicos que se pueden tratar usando los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.977.091; 6.043.231; 5.523.297; y 5.773.430.
- 25 En aún otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es isquemia, ictus o ictus isquémico.
- En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar tales trastornos como se ha descrito anteriormente y en las patentes de Estados Unidos n.º 6.231.894; 5.773.430; 5.919.775 y 5.789.395.
- 30 En aún una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar el dolor, por ejemplo, inflamatorio, nociceptivo o neuropático. El dolor puede ser agudo o crónico.
- 35 En otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina una herida en la piel. La invención también proporciona un compuesto para su uso en la mejora de la respuesta de curación del tejido epitelializado (por ejemplo, piel, mucosa) a una lesión traumática aguda (por ejemplo, cortes, quemaduras, arañazos, etc.). El uso incluye usar un compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar la capacidad del tejido epitelizado para curar heridas agudas. El uso puede aumentar la tasa de acumulación
- 40 de colágeno del tejido de curación. El uso también puede disminuir la actividad proteolítica en el tejido epitelializado al disminuir la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de las MMP. En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a la superficie de la piel (por ejemplo, tópicamente). En una realización adicional, el compuesto de tetraciclina de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una herida en la piel, y otros trastornos tales como los
- 45 descritos en, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.827.840; 4.704.383; 4.935.412; 5.258.371; 5.308.839, 5.459.135; 5.532.227; y 6.015.804.
- En aún otra realización, la enfermedad o trastorno que responde a tetraciclina es un aneurisma aórtico o vascular en el tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene o está en riesgo de sufrir un aneurisma aórtico o vascular, etc.) etc.). El compuesto de tetraciclina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser eficaz para reducir el tamaño del aneurisma vascular o puede administrarse al sujeto antes del inicio del aneurisma vascular de manera que se previene el aneurisma. En una realización, el tejido vascular es una arteria, por ejemplo, la aorta, por ejemplo, la aorta abdominal. En una realización adicional, los compuestos de tetraciclina de la invención se usan para tratar trastornos descritos en Las patentes de Estados Unidos n.º 6,043,225 y 5,834,449.
- 50
- 55 Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos en los usos de la invención descritos en este documento.
- El lenguaje "en combinación con" otro agente o terapéutico o tratamiento incluye la administración conjunta del compuesto de tetraciclina y con el otro agente terapéutico o tratamiento como una única forma de dosificación combinada o como múltiples formas de dosificación separadas, administración del compuesto de tetraciclina primero, seguido del otro agente terapéutico o tratamiento y administración del otro agente o tratamiento terapéutico primero, seguido del compuesto de tetraciclina.
- 60
- 65 El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conozca en la técnica para tratar, prevenir o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno sensible a la tetraciclina. La elección del agente o agentes terapéuticos

adicionales se basa en la enfermedad o trastorno particular que responde a la tetraciclina que se está tratando. Tal elección está dentro del conocimiento de un médico tratante. Además, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente beneficiosos para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.

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

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se refiere a obtener el efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede incluir alcanzar, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes resultados: reducir parcial o totalmente la extensión de la enfermedad, trastorno o síndrome; mejorar o mejorar un síntoma o indicador clínico asociado con el trastorno; retrasar, inhibir o disminuir la probabilidad del avance de la enfermedad, trastorno o síndrome.

15 Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" o "prevenir" se refiere a reducir la probabilidad del inicio o desarrollo de una enfermedad, trastorno o síndrome.

20 "Cantidad eficaz" significa la cantidad de agente compuesto activo que provoca la respuesta biológica deseada en un sujeto. En una realización, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día o de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente de 50 mg/kg/día.

25 La invención incluye además el proceso para preparar la composición que comprende mezclar uno o más de los presentes compuestos y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye las composiciones resultantes de dicho proceso, cuyo proceso incluye técnicas farmacéuticas convencionales.

30 Las composiciones de la invención incluyen formulaciones oculares, orales, nasales, transdérmicas, tópicas con o sin oclusión, intravenosas (con bolo en infusión), inhalables e inyección (por vía intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intratumoral o parenteral). La composición puede estar en una unidad de dosificación, tal como un comprimido, píldora, cápsula, polvo, gránulo, liposoma, resinas de intercambio iónico, solución ocular estéril o dispositivo de administración ocular (tal como una lente de contacto y similares que facilite su liberación inmediata, liberación temporizada o liberación sostenida), solución parenteral o suspensión, aerosol medido o pulverizador

35 líquido, gota, ampolla, dispositivo autoinyector o supositorio; para administración ocular, oral, intranasal, sublingual, parenteral o rectal, o mediante inhalación o insuflación.

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

45 Las composiciones de la invención pueden administrarse en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo puede adaptarse para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular (por ejemplo, una sal de decanoato) o para proporcionar una solución para administración oftálmica.

50 La forma de dosificación que contiene la composición de la invención contiene una cantidad eficaz del ingrediente activo necesaria para proporcionar un efecto terapéutico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0.5 mg (preferentemente, de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0.5 mg) de un compuesto de la invención o forma de sal del mismo y puede estar constituida en cualquier forma adecuada para el modo de administración seleccionado. La composición se puede administrar de aproximadamente 1 a

55 aproximadamente 5 veces al día. Se puede emplear administración diaria o dosificación posperiódica.

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

65 La composición oral se formula, preferentemente, como una composición homogénea, en la que el ingrediente activo se dispersa uniformemente en toda la mezcla, que se puede subdividir fácilmente en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la invención. Preferentemente, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con uno o más

vehículos farmacéuticos presentes opcionalmente (tales como almidón, azúcar, diluyente, agentes de granulación, lubricante, emoliente, agente aglutinante y agente disgregante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes presentes opcionalmente (tales como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes y jarabe), uno o más ingredientes de formación de comprimidos convencionales presentes  
5 opcionalmente (tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico y cualquiera de diversas gomas), y un diluyente opcional (tal como agua).

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

Los comprimidos y las cápsulas representan una forma de unidad de dosificación oral ventajosa. Los comprimidos pueden recubrirse con azúcar o recubrirse con película usando técnicas estándar. Los comprimidos también se  
15 pueden recubrir o componer de otro modo para proporcionar un efecto terapéutico de liberación controlada prolongada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interno y un componente de dosificación externo, en la que el componente externo está en forma de una envoltura sobre el componente interno. Los dos componentes pueden además estar separados por una capa que resiste la disgregación en el estómago (como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o una capa que retrase o  
20 soporte la liberación. Se pueden usar diversos materiales de recubrimiento o capas entéricos y no entéricos (tales como ácidos poliméricos, goma laca, alcohol acetílico y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

Los compuestos de la invención también se pueden administrar a través de una composición de liberación lenta; en la que la composición incluye un compuesto de la invención y un vehículo de liberación lenta biodegradable (por  
25 ejemplo, un vehículo polimérico) o un vehículo de liberación lenta no biodegradable farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, un vehículo de intercambio iónico).

Los vehículos de liberación lenta biodegradables y no biodegradables son bien conocidos en la técnica. Los vehículos biodegradables se usan para formar partículas o matrices que retienen uno o más agentes activos y que  
30 se degradan/disuelven lentamente en un entorno adecuado (por ejemplo, acuoso, ácido, básico y similares) para liberar el agente. Tales partículas se degradan en líquidos corporales para liberar el o los compuestos activos en el mismo. Las partículas son, preferentemente, nanopartículas o nanoemulsiones (por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 1 a 500 nm de diámetro, preferentemente de aproximadamente 50 a 200 nm de diámetro, y lo más preferentemente de aproximadamente 100 nm de diámetro). En un proceso para preparar una composición de  
35 liberación lenta, un vehículo de liberación lenta y un compuesto de la invención se disuelven o dispersan primero en un disolvente orgánico. La mezcla resultante se agrega a una solución acuosa que contiene uno o más agentes tensioactivos opcionales para producir una emulsión. A continuación, el disolvente orgánico se evapora de la emulsión para proporcionar una suspensión coloidal de partículas que contienen el vehículo de liberación lenta y el compuesto de la invención.

El compuesto descrito en la presente puede incorporarse para administración oral o mediante inyección en una forma líquida tal como soluciones acuosas, jarabes aromatizados adecuadamente, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o cacahuete y similares, o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o  
45 de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales, tales como tragacanto, goma arábica, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona y gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente aromatizados también pueden incluir gomas sintéticas y naturales. Para administración parenteral, se desean suspensiones y soluciones estériles. Cuando se desea una administración intravenosa se emplean preparaciones isotónicas que en general contienen conservantes  
50 adecuados.

Los compuestos pueden administrarse por vía parenteral mediante inyección. Una formulación parenteral puede consistir en el ingrediente activo disuelto o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos  
55 aceptables normalmente comprenden disolventes acuosos y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o la conservación. Disolventes acuosos adecuados incluyen agua estéril, solución de Ringer o una solución salina acuosa isotónica. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón y aceite de sésamo) y solventes orgánicos (tales como solketal, glicerol y formilo). Pueden emplearse aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. La formulación parenteral se prepara disolviendo o suspendiendo el ingrediente activo en el vehículo líquido por lo que la unidad de dosificación final contiene de 0,005 a 10 % en peso del ingrediente activo. Otros aditivos incluyen conservantes,  
60 isotonzadores, solubilizantes, estabilizantes y agentes calmantes del dolor. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos agentes de suspensión adecuados y similares.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por vía intranasal usando un vehículo intranasal adecuado.  
65

En otra realización, los compuestos de esta invención se pueden administrar directamente a los pulmones mediante

inhalación.

Los compuestos de la invención también pueden administrarse tópicamente o potenciarse usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico.

5 Para la administración ocular, la composición está preferentemente en forma de una composición oftálmica. Las composiciones oftálmicas se formulan preferentemente como formulaciones para colirio y se llenan en recipientes apropiados para facilitar la administración al ojo, por ejemplo, un cuentagotas equipado con una pipeta adecuada. Preferentemente, las composiciones son estériles y basadas en agua, usando agua purificada. Además del compuesto de la invención, una composición oftálmica puede contener uno o más de: a) un tensioactivo tal como un éster de ácido graso de polioxietileno; b) agentes espesantes tales como celulosa, derivados de celulosa, polímeros de carboxivinilo, polímeros de polivinilo y polivinilpirrolidonas, normalmente a una concentración en el intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 5,0 % (p/vol); c) (como alternativa o además de almacenar la composición en un recipiente que contiene nitrógeno y que incluye opcionalmente un absorbente de oxígeno libre tal como Fe), un antioxidante tal como hidroxianisol butilado, ácido ascórbico tiosulfato de sodio o hidroxitolueno butilado en una concentración de aproximadamente 0,00005 a aproximadamente 0,1% (p/vol); d) etanol a una concentración de aproximadamente 0,01 a 0,5% (p/vol); y e) otros excipientes tales como un agente isotónico, tampón conservante y/o agente de control del pH. El pH de la composición oftálmica está deseablemente dentro del intervalo de 4 a 8.

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

25 Aunque la presente invención se ha mostrado y se ha descrito haciendo particular referencia a realizaciones de ejemplo de la misma, los expertos en la materia entenderán que se pueden realizar varios cambios y modificaciones de la misma sin desviarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

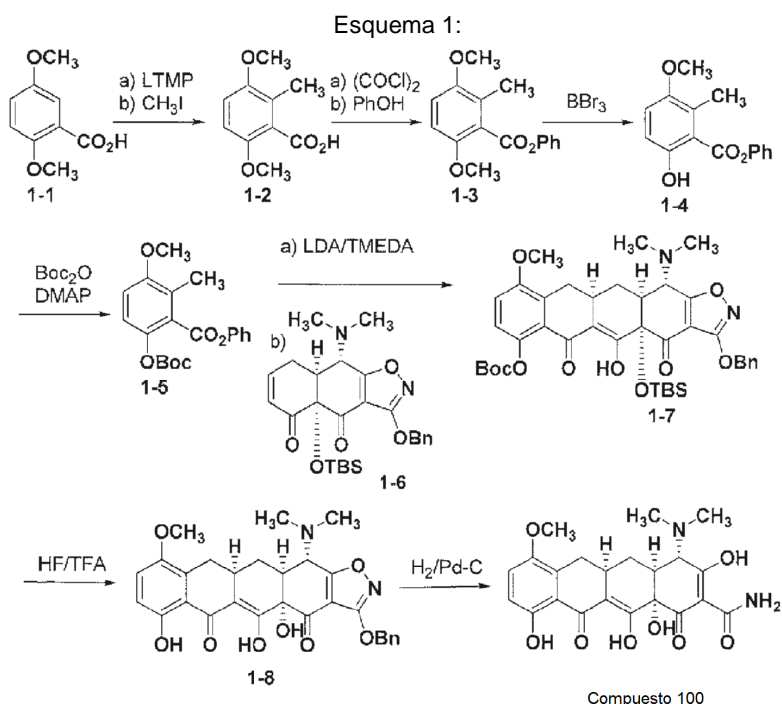
### 30 Ejemplos

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

Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
ac	acuoso
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
Cy	triciclohexilfosfina
dba	dibencilidenoacetona
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
Ac	acetilo
AIBN	2,2'-azobis(2-metilpropionitrilo)
ac	acuoso
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
Cbz	benciloxicarbonilo
Cy	triciclohexilfosfina
dba	dibencilidenoacetona
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	1,2-dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 <i>H</i> )-pirimidona
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> -etilcarbodiimida
IEN	ionización por electronebulización

Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
<i>i</i>	iso
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidida de litio
MeOH	metanol
Ms	metanosulfonilo
EM	espectrometría de masas
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter
PM	peso molecular
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo
<i>s</i>	secundario
<i>t</i>	terciario
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
Ts	<i>para</i> -toluenosulfonilo
TsOH	ácido <i>para</i> -toluenosulfónico
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

**Ejemplo de Referencia 1. Síntesis del Compuesto 100.** El Compuesto 100 se preparó de acuerdo con el Esquema 1 siguiente.



**ácido 3,6-dimetoxi-2-metilbenzoico (1-2).** Se añadió nBuLi (8,6 ml, 13,7 mmol, 5,0 equiv.) a una solución en THF (5 ml) de tetrametilpiperidina (2,3 ml, 13,7 mmol, 5,0 equiv.) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la solución resultante se añadió una solución en THF de ácido 2,5-dimetoxibenzoico (1-1, 500 mg, 2,75 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2,5 h. Se añadió gota a gota MeI (1,0 ml, 16,5 mmol, 6,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se dejó calentar a 25 °C durante 1 h y se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió NaOH (6 N, 20 ml). La mezcla resultante se extrajo con t-butilmetil éter (20 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl (6 N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc (20 ml x 4). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 350 mg de producto en bruto **1-2**.

**3,6-Dimetoxi-2-metilbenzoato de fenilo (1-3).** Se añadió cloruro de oxalilo (0,61 ml, 7,1 mmol, 4,0 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml, anhidro) de **1-2** en bruto (350 mg, 1,79 mmol). Se añadió DMF (0,1 ml) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró. El sólido resultante se disolvió de nuevo en 15 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añadieron fenol (337 mg, 3,58 mmol, 2,0 equiv.), DMAP (437 mg, 3,58 mmol, 2,0 equiv.) y trietilamina (1,20 ml, 8,95 mmol, 5,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (20:1 de hexanos/EtOAc) produjo 291 mg del compuesto **1-3** (39 % para 2 etapas).

**6-Hidroxi-3-metoxi-2-metilbenzoato de fenilo (1-4).** Se añadió BBr<sub>3</sub> (1,9 ml, 1,0 M, 1,9 mmol), 0,9 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 ml) de **1-3** (582 mg, 2,14 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1,5 h, se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se concentró. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 480 mg de **1-4** en bruto.

**6-(terc-Butoxicarbonilo)-3-metoxi-2-metilbenzoato de fenilo (1-5).** Se añadieron BoC<sub>2</sub>O (487 mg, 2,23 mmol, 1,2 equiv.) y DMAP (20 mg, 0,16 mmol, 0,1 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> de **1-4** en bruto (480 mg). La reacción se agitó a 25 °C durante 1,5 h y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (15:1 de hexanos/EtOAc) produjo 530 mg del compuesto **1-5** (80% para 2 etapas).

**terc-Butil carbonato de (4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3-(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-metoxi-4,6-dioxo-4,4a,6,11,11a,12,12a,13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-7-ilo (1-7).** Una solución en THF (8 ml) de **1-5** (520 mg, 1,45 mmol, 2,5 equiv.) se añadió a una solución en THF (8 ml) de LDA (6,50 ml, 10 % en peso, 4,36 mmol), 7,5 equiv.) y TMEDA (1,0 ml, 7,3 mmol, 12,5 equiv.) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 5 min. Se añadió gota a gota una solución en THF (8 ml) de la enona **1-6** (280 mg, 0,58 mmol, 1,0 equiv.) a la mezcla de reacción. La enona **1-6** se preparó como se describe en la publicación PCT WO 2005/112945 y WO 2007/117639. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1 h, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 80→100 % de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron en un RotaVap a 25 °C para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 290 mg de **1-7** puro (67 %).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3-(benciloxi)-13-(dimetilamino)-4a,5,7-trihidroxi-10-metoxi-11a,12,12a, 13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH,11H)-diona (1-8).** Se añadieron HF acuoso (2,4 ml, 48 %) y TFA (0,1 ml) a una solución en CH<sub>3</sub>CN (9 ml) de **1-7** (210 mg, 0,29 mmol) en un tubo de polipropileno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (21 g, disuelto en 150 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 86 mg de **1-8** en bruto.

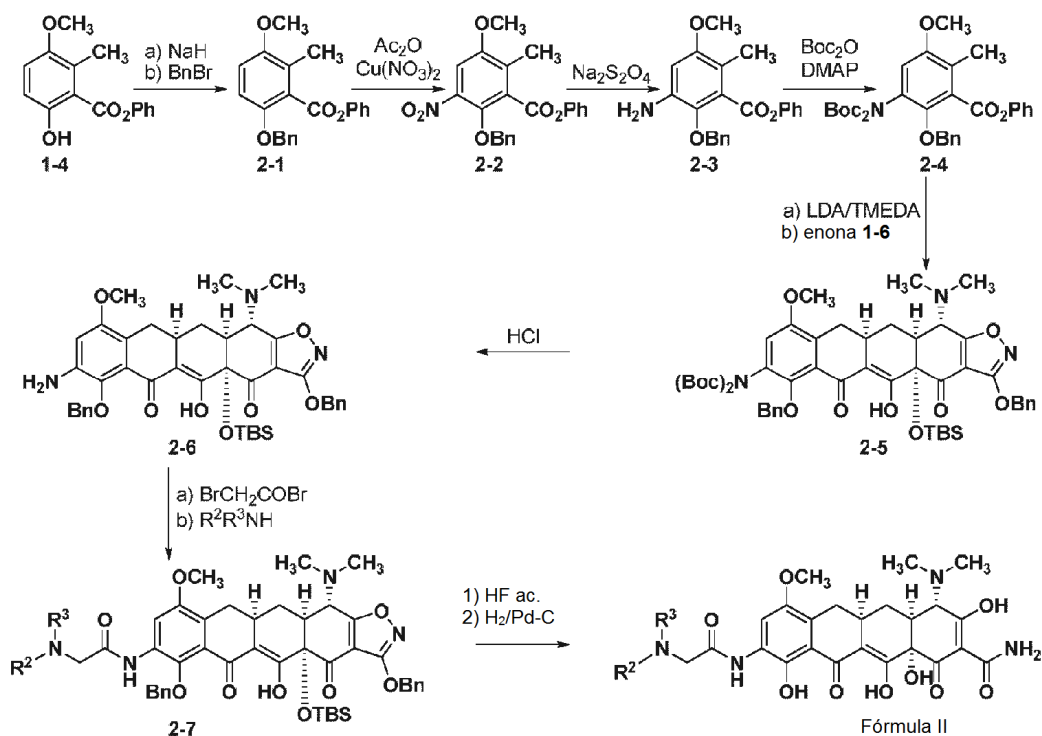
**Compuesto 100.** Se añadió paladio sobre carbono (10 mg, 10 % en peso) a una solución en MeOH/dioxano (4 ml/4 ml) de **1-8** en bruto (86 mg). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymer<sup>TM</sup> 10 µm RP-1 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→100 % de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 47 mg del Compuesto 100 (81 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,08-2,90 (m, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 1H); EM (IEN) m/z 445,23 (M + H).

**Ejemplo de Referencia 2. Síntesis de Compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>).**

65



Esquema 2:

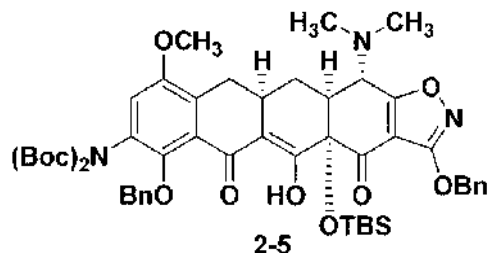


5 **6-(Benciloxi)-3-metoxi-2-metilbenzoato de fenilo (2-1).** Se disolvió el fenol 1-4 (4,58 g, 17,7 mmol) en DMF anhidra (71 ml) y se añadió NaH (1,42 g, 35,5 g, 2 equiv.). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. Después, se añadió bromuro de bencilo (4,2 ml, 35,5 mmol, 2 equiv.). Después de agitar durante una noche a ta, la mezcla se repartió entre EtOAc y H<sub>2</sub>O. La capa orgánica se lavó adicionalmente tres veces con más cantidad de H<sub>2</sub>O y una vez con salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró con un rotavapor. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 97:3 de hexanos/EtOAc) dio 2-1 (4,09 g) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 - 7,22 (m, 8 H), 7,13 (m, 2 H), 6,82 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 371,2 (M+Na), calc. para C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>4</sub> 371,14.

15 **2-(Benciloxi)-5-metoxi-6metil-3-nitrobenzoato de fenilo (2-2).** Se añadió Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> sólido.H<sub>2</sub>O (3,006 g, 12,9 mmol, 1,1 equiv.) a una solución agitada del compuesto 2-1 (4,09 g, 11,8 mmol) en anhídrido acético (47 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 2 h, después se vertió en 100 ml de agua enfriada con hielo. La agitación se continuó durante 1 h más. El precipitado de color amarillo resultante se recogió por filtración. La purificación adicional con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95:5 de hexanos/EtOAc) produjo el compuesto 2-2 en forma de un sólido de color amarillo claro (3,58 g): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (s, 1 H), 7,47 - 7,25 (m, 8 H), 7,02 - 7,00 (m, 2 H), 5,11 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 392,2 (M-H), calc. para C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>6</sub> 392,12.

25 **2-(Benciloxi)-5-metoxi-6-metil-3-aminobenzoato de fenilo (2-3).** Una mezcla de nitro 2-2 (3,58 g, 9,11 mmol), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (9,33 g, 45,5 mmol, 5 equiv.), 136 ml de THF y 87 ml H<sub>2</sub>O se agitó a ta durante una noche. Después de retirar la mayoría del THF con un rotavapor, la solución acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El producto 2-3 en bruto se usó directamente en la siguiente etapa.

30 **2-(Benciloxi)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-5-metoxi-6-metilbenzoato de fenilo (2-4).** Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (5,04 g, 23,1 mmol, 2,5 equiv.) y DMAP (56 mg, 0,46 mmol, 0,05 equiv.) a la solución de 2-3 (3,36 g, 9,24 mmol) en DMF anhidra (92 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 h y después se diluyó con EtOAc. La solución se lavó tres veces con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación adicional con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 9:1 de hexanos/EtOAc) produjo el compuesto 2-4 en forma de un sólido de color blanco (4,20 g): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, EDCl<sub>3</sub>) δ 7,34 - 7,14 (m, 8 H), 6,96 (d, J = 7,8 Hz, 2 H), 6,65 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,76 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,33 (s, 18 H); EM (IEN) m/z 586,2 (M+Na), calc. para C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>NNaO<sub>8</sub> 586,25.

**Intermedio 2-5.**

5 Una solución de nBuLi en hexanos (1,60 M, 5,70 ml, 9,13 mmol, 1,1 equiv.) se añadió gota a gota a una solución de  $^1\text{Pr}_2\text{NH}$  (1,29 ml, 9,13 mmol, 1,1 equiv.) y TMEDA (1,49 ml, 9,96 mmol), 1,2 equiv.) en THF (23 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ . La solución resultante se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h, momento en el que se añadió gota a gota una solución del compuesto **2-4** (4,68 g, 8,30 mmol, 1 equiv.) en THF (30 ml) mediante una cánula (de incoloro a color rojo-naranja oscuro). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 30 min más a  $-78^\circ\text{C}$  y después se enfrió a  $-100^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota mediante una cánula una solución preenfriada a  $-78^\circ\text{C}$  de la enona **1-6** (2,0 g, 4,15 mmol, 0,5 equiv.) en THF (30 ml). La mezcla de color rojo resultante se dejó calentar a  $-20^\circ\text{C}$  en 2 h. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ac. sat., después se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 95:5 a 85:15 de hexanos/EtOAc) dio el producto deseado **2-5** (3,589 g) en forma de una espuma de color amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,05 (s, 1 H), 7,52 - 7,26 (m, 10 H), 6,85 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,97 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 4,73 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 3,99 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,36 (dd,  $J = 16,5, 4,9$  Hz, 1 H), 2,98 - 2,92 (m, 1 H), 2,60 - 2,40 (m, 8 H), 2,36 - 2,28 (m, 1H), 2,16 - 2,13 (m, 1 H), 1,38 (s, 18 H), 0,80 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  952,59 (M+H), calc. para  $\text{C}_{52}\text{H}_{66}\text{N}_3\text{O}_{12}\text{Si}$  952,43.

20 **(4aS,11aR,12aS,13S)-8-amino-3, 7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-metoxi-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-jisoxazol-4,6(4aH,11H)-dieno (2-6)**. A una solución del compuesto **2-5** (468 mg, 0,49 mmol) en dioxano anhidro (9 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 9 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta y la reacción se controló por CL-EM. Los volátiles se evaporaron después de que el MP se hubiera consumido por completo. El residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  sat., salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró. La purificación del residuo por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 80:20 de hexanos/EtOAc) dio el producto deseado **2-6** (422 mg) en forma de una espuma de color amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,14 (s, 1 H), 7,52 - 7,26 (m, 10 H), 6,48 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,88 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 4,81 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 3,84 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,22 (dd,  $J = 16,5, 4,9$  Hz, 1 H), 2,98 - 2,88 (m, 1 H), 2,60 - 2,40 (m, 8 H), 2,31 - 2,20 (m, 1 H), 2,16 - 2,10 (m, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  752,3 (M+H), calc. para  $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}$  752,33.

La elección de la amina  $\text{NHR}^2\text{R}^3$  usada para convertir **2-6** en **2-7** varió dependiendo del producto final deseado.

35 **Compuesto 101.** **2-6** (29 mg, 0,039 mmol) se disolvió en THF (1,5 ml). Se añadió bromuro de bromoacetilo (4,0  $\mu\text{l}$ , 0,046 mmol). Después de agitar a ta durante 30 min, se añadió pirrolidina (16,0  $\mu\text{l}$ , 0,19 mmol). La agitación se continuó a ta. La mezcla de reacción se vertió en salmuera después de que el MP se hubiera consumido por completo y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron para dar un **2-7** en bruto, en el que  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  se toman juntos para formar pirrolidina, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación. En un vial de plástico, **2-7** se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ml). Se añadió HF acuoso (48 %, 0,25 ml). Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de (12,5 ml) de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (1,75 g). La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron para dar un producto en bruto. El material en bruto anterior se disolvió en HCl 0,5 N en MeOH (155  $\mu\text{l}$ , 2 equiv.). Los volátiles en exceso se evaporaron. La sal de HCl preformada se disolvió de nuevo en MeOH (2,0 ml) y a la solución resultante se le añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 9,0 mg, 30 % p/p). El matraz de reacción se evacuó brevemente y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta y se controló por CL-EM. Después de haberse consumido el MP, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar un material en bruto, que se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification, usando una columna Phenomenex Polymerx<sup>TM</sup> 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10 $\rightarrow$ 50% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,14 - 5,60 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 101 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,11 (s, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,81 - 3,75 (m, 5 H), 3,30 - 3,15 (m, 3 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,25 - 2,00 (m, 6 H), 1,68 - 1,54 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  571,2 (M+H), calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{35}\text{N}_4\text{O}_9$  571,23

55 **Compuesto 102.** El Compuesto 102 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando azetidina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx<sup>TM</sup> 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl

0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→40% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,36 - 5,80 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 102 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,08 (s, 1 H), 4,42 - 4,34 (m, 4 H), 4,25 - 4,18 (m, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,28 - 3,20 (m, 1 H), 3,08 - 2,92 (m, 8 H), 2,70 - 2,62 (m, 1 H), 2,56 - 2,44 (m, 1 H), 2,22 - 2,06 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 557,2 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 557,22.

**Compuesto 103.** El Compuesto 103 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando piperidina como NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,12 - 7,80 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 103 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,65 - 3,62 (m, 2 H), 3,28 - 3,20 (m, 1 H), 3,18 - 2,90 (m, 10 H), 2,25 - 2,08 (m, 2 H), 2,00 - 1,80 (m, 6 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 585,2 (M+H), calc. para C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 585,25.

**Compuesto 104.** El Compuesto 104 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando N-etil metilamina como NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,80 - 6,30 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 104 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1 H), 4,30 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,45 - 3,20 (m, 3 H), 3,10 - 2,90 (m, 11 H), 2,25 - 2,08 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,40 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 559,2 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 559,23.

**Compuesto 105.** El Compuesto 105 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando dimetilamina como NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,76 - 6,22 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 105 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 14 H), 2,25 - 2,08 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 545,2 (M+H), calc. para C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 545,22.

**Compuesto 106.** El Compuesto 106 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando isobutilamina como NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,36 - 8,05 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 106 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 10 H), 2,25 - 2,05 (m, 3 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,07 (d, *J* = 6,9 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 573,3 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 573,25.

**Compuesto 107.** El Compuesto 107 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando isopropilamina como NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,10 - 6,54 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 107 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 559,3 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 559,23.

**Compuesto 108.** El Compuesto 108 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando ciclopropilamina como NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,82 - 6,50 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 108 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,45 - 3,55 (m, 1 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,38 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 557,3 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub> 557,22.

**Compuesto 109.** El Compuesto 109 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando *terc*-butilamina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,46 - 6,92 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 109 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (s, 1 H), 4,08 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  573,2 (M+H), calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_9$  573,25.

**Compuesto 110.** El Compuesto 110 se obtuvo a partir de 2-5 mediante tratamiento de HF e hidrogenación de acuerdo con procedimientos usados en la preparación del Compuesto 101. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 4,88 - 5,78 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 110 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,27 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  460,2 (M+H), calc. para  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_8$  460,16.

**Compuesto 111.** El Compuesto 111 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101, sustituyendo bromuro de bromoacetilo y pirrolidina con cloruro de 3,3,-dimetilbutirilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,40 - 13,97 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 111 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,99 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,34 (s, 2 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H), 1,10 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  558,0 (M+H), calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_9$  558,24.

**Compuesto 112.** El Compuesto 112 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando 3-fluoroazetidina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: TFA 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→30% de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,35 - 13,50 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 112 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (s, 1 H), 5,51 - 5,37 (m, 1 H), 4,70 - 4,39 (m, 6 H), 4,05 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  575,2 (M+H), calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{FN}_4\text{O}_9$  575,21.

**Compuesto 113.** El Compuesto 113 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101, sustituyendo bromuro de bromoacetilo y pirrolidina con cloruro de 4,4,-diazetilpentirilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,06 - 9,74 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 113 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,02 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,48 - 2,44 (m, 2 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 3 H), 0,96 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  572,4 (M+H), calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_9$  572,25.

**Compuesto 114.** El Compuesto 114 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando (*R*)-3-fluoro-pirrolidina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 5→25% de B durante 12 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,05 - 11,05 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 114 en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,13 (s, 1 H), 5,55 - 5,42 (m, 1 H), 4,45 - 4,41 (m, 2 H), 4,15 - 3,95 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,50 - 3,40 (m, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,50 - 2,35 (m, 2 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  589,3 (M+H), calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_9$  589,22.

**Compuesto 115.** El Compuesto 115 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando (*S*)-3-fluoropirrolidina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 5→30% de B durante 12 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,05 - 9,85 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 115 en forma de un sólido de color

amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (s, 1 H), 5,55 - 5,42 (m, 1 H), 4,46 - 4,42 (m, 2 H), 4,15 - 3,95 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,50 - 3,40 (m, 2 H), 3,30 - 3,25 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,55 - 2,40 (m, 2 H), 2,25 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  589,3 (M+H), calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{FN}_4\text{O}_9$  589,22.

5 **Compuesto 116.** El Compuesto 116 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 empleando *O*-terc-butil hidroxilamina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (s, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 4,15 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,85-3,50 (m, 3 H), 3,07 (s, 3 H), 2,99 (s, 3 H), 2,22-2,28 (m, 1 H), 2,07-2,16 (m, 1 H), 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  589,1 (M+H), calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_{10}$  589,25.

10 **Compuesto 117.** El Compuesto 117 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 101 sustituyendo bromuro de bromoacetilo y una amina con cloruro de terc-butoxiacetilo. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,31 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,80 (s, 3 H), 3,24 (dd,  $J = 7,3, 16,0$  Hz, 1 H), 2,90-3,10 (m, 2 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 3 H), 2,15-2,22 (m, 1 H), 2,05-2,21 (m, 1 H), 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,32 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  574,2 (M+H), calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_{10}$  574,24.

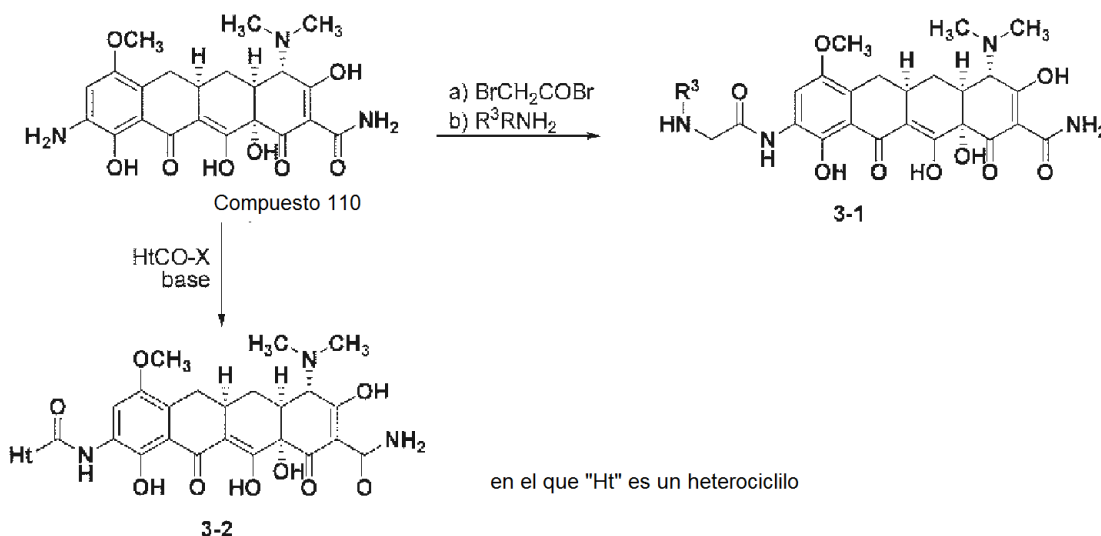
15 **Compuesto 118.** El Compuesto 118 se preparó de un modo similar al Compuesto 101 usando etilisopropilamina como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,13 (s, 1 H), 4,32 (s,  $J = 17,5$  Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,06 (d,  $J = 17,5$  Hz, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,75-3,85 (m, 2 H), 2,80-3,50 (m, 10 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 1,50-1,70 (m, 1 H), 1,35-1,45 (m, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  587,1 (M+H), calc. para  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_9$  587,27.

20 **Compuesto 119.** El Compuesto 119 se preparó de un modo similar al Compuesto 101 usando imidazol como  $\text{NR}^2\text{R}^3$ . RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,02 (s, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,63 (s, 1 H), 5,34 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,80-3,50 (m, 9 H), 2,10-2,22 (m, 2 H), 1,55-1,70 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  568,1 (M+H), calc. para  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_9$  568,21.

25 **Ejemplo de Referencia 3. Síntesis de determinados compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH(R<sup>3</sup>), o -NH-C(O)-heterociclilo.** El Esquema 3 representa la síntesis de compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)-heterociclilo o -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NH(R<sup>3</sup>) donde R<sup>3</sup> no es hidrógeno.

30

Esquema 3:



35 **Compuesto 120.** El Compuesto 110 (40 mg en bruto, ~0,08 mmol, 1 equiv.) se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  y 3 gotas de DMPU. Después, se añadieron bromuro de bromoacetilo (24 mg, 0,12 mmol, 1,5 equiv.) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (51 mg, 0,48 mmol, 6,0 equiv.) en la mezcla de reacción y se agitaron a ta durante 1 h. Se añadió etilamina (0,80 mmol, 10,0 equiv.) en la mezcla de reacción y se agitó durante 1 h. Se añadió  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (, 1 ml 4 N) a 0 °C y la solución se agitó durante 5 min, se concentró al vacío y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa para producir el Compuesto 120 deseado en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,11 (s 1 H), 4,10-4,09 (m, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,23-2,95 (m, 11 H), 2,25-2,10 (m, 2 H), 1,69-1,53 (m, 1 H), 1,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  545,2 (M + H).

40 **Compuesto 121.** El Compuesto 121 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con 2-fluoroetilamina: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,08 (s 1 H), 4,68 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,49 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 3,42 (t,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 3,25-2,87 (m, 10 H), 2,15-2,03 (m, 2 H), 1,61-1,49 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  563,2 (M+H).

45 **Compuesto 122.** El Compuesto 122 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con

2,2-difluoroetilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (s 1 H), 6,36 (t, *J* = 44 Hz, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,73-3,65 (m, 2 H), 3,13-2,95 (m, 9 H), 2,23-2,09 (m, 2 H), 1,69-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 581,1 (M+H).

5 **Compuesto 123.** El Compuesto 123 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con *n*-propilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (s 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,30-3,25 (m, 2 H), 3,10-2,95 (m, 9 H), 2,23-2,08 (m, 2 H), 1,83-1,73 (m, 2 H), 1,68-1,57 (m, 1 H), 1,08 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 559,2 (M+H).

10 **Compuesto 124.** El Compuesto 124 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con 2-metoxietilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,05-3,93 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,75-3,65 (m, 2 H), 3,44 (s, 3 H), 3,36-3,23 (m, 3 H), 3,10-2,90 (m, 8 H), 2,25-2,05 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 575,2 (M+H).

15 **Compuesto 125.** El Compuesto 125 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con *n*-hexilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s 1 H), 4,06 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,12-2,91 (m, 11 H), 2,19-2,08 (m, 2 H), 1,75-1,55 (m, 3 H), 1,45-1,32 (m, 6 H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 601,3 (M+H).

20 **Compuesto 126.** El Compuesto 126 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclopropilmetilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,05-2,91 (m, 11 H), 2,25-2,10 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,19-1,10 (m, 1 H), 0,78-0,73 (m, 2 H), 0,48-0,43 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 571,2 (M+H).

25 **Compuesto 127.** El Compuesto 127 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclobutilmetilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,33 (s 1 H), 4,28 (s, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 3,99 (s, 3 H), 3,37-3,14 (m, 11 H), 2,97-2,86 (m, 1 H), 2,45-2,06 (m, 8 H), 1,87-1,75 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 585,3 (M+H).

30 **Compuesto 128.** El Compuesto 128 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclopentilmetilamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s 1 H), 4,29 (s, 3 H), 4,07 (s, 3 H), 3,30-3,10 (m, 11 H), 2,50-2,30 (m, 3 H), 2,18-2,10 (m, 2 H), 1,95-1,78 (m, 4 H), 1,55-1,46 (m, 3 H); EM (IEN) *m/z* 599,3 (M+H).

35 **Compuesto 129.** El Compuesto 129 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclohexilmetilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (s 1 H), 4,09 (s, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,05-2,95 (m, 11 H), 2,23-2,08 (m, 2 H), 1,88-1,55 (m, 8 H), 1,40-1,21 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 613,3 (M+H).

40 **Compuesto 130.** El Compuesto 130 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con neopentilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (s 1 H), 4,11-4,10 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,26-3,20 (m, 1 H), 3,08-2,95 (m, 10 H), 2,25-2,06 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,12 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 587,3 (M+H).

45 **Compuesto 131.** El Compuesto 131 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclobutilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,95 (s, 2 H), 3,88-3,80 (m, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,25-3,20 (m, 1 H), 3,06-2,92 (m, 8 H), 2,38-2,06 (m, 6 H), 1,95-1,84 (m, 2 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 571,2 (M+H).

50 **Compuesto 132.** El Compuesto 132 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclopentilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (s 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 3,68-3,64 (m, 1 H), 3,26-3,22 (m, 1 H), 3,08-2,95 (m, 8 H), 2,25-2,10 (m, 4 H), 1,92-1,60 (m, 7 H); EM (IEN) *m/z* 585,3 (M+H).

55 **Compuesto 133.** El Compuesto 133 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con ciclohexilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (s 1 H), 4,08 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,22-2,90 (m, 10 H), 2,22-2,08 (m, 4 H), 1,95-1,85 (m, 2 H), 1,68-1,55 (m, 2 H), 1,46-1,30 (m, 5 H); EM (IEN) *m/z* 599,3 (M+H).

60 **Compuesto 134.** El Compuesto 134 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con anilina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,22 (s 1 H), 7,56-7,30 (m, 5 H), 4,34 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,14-2,95 (m, 9 H), 2,25-2,10 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 593,2 (M+H).

65 **Compuesto 135.** El Compuesto 135 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con *N*-metilpropilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (s 1 H), 4,32 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,20 (d, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,27-2,90 (m, 14 H), 2,25-2,10 (m, 2 H), 1,88-1,79 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 1,05 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 573,3 (M+H).

**Compuesto 136.** El Compuesto 136 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con dietilamina: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (s 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,46-3,22 (m, 5 H), 3,07-2,90 (m, 8 H), 2,20-2,07 (m, 2 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 573,2 (M+H).

**Compuesto 137.** El Compuesto 137 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con 3-azabicyclo[3,3,0]octano: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,25-4,16 (m, 2 H), 4,15-4,05 (m, 1

H), 4,02 (s, 1 H), 3,95-3,80 (m, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,63-3,54 (m, 1 H), 3,43-3,35 (m, 1 H), 3,07-2,85 (m, 9 H), 2,75-2,60 (m, 2 H), 2,15-2,02 (m, 2 H), 1,65-1,50 (m, 7 H); EM (IEN)  $m/z$  611,3 (M+H).

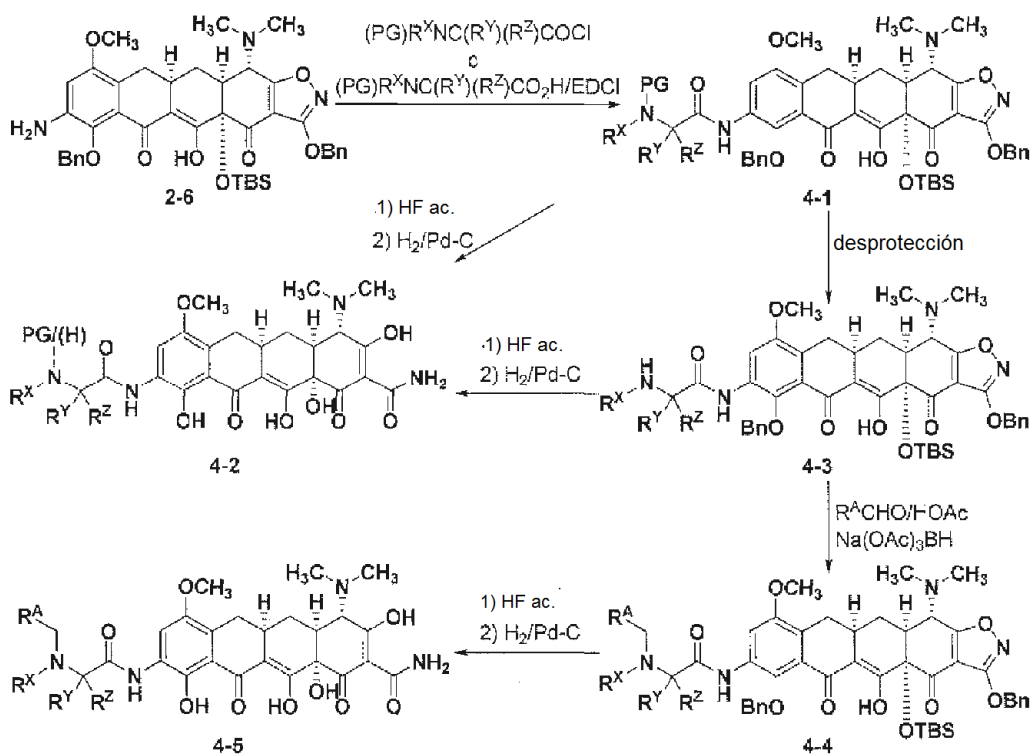
5 **Compuesto 138.** El Compuesto 138 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo etilamina con isoindolina: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (s 1 H), 7,42 (s, 4 H), 5,10-5,00 (m, 2 H), 4,73-4,62 (m, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,25-3,17 (m, 1 H), 3,07-2,90 (m, 8 H), 2,22-2,08 (m, 2 H), 1,67-1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  619,2 (M+H).

10 **Compuesto 139.** El Compuesto 139 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo bromuro de bromoacetilo/amina con cloruro de 3-dimetilaminobenzoilo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (s 1 H), 8,02 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,91 (s, 1 H), 7,85-7,82 (m, 1 H), 7,71-7,67 (m, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,73 (s, 3 H), 3,28 (s, 6 H), 3,20-3,16 (m, 1 H), 3,01-2,85 (m, 8 H), 2,20-1,98 (m, 2 H), 1,57-1,48 (m, 1 H), EM (IEN)  $m/z$  607,1 (M+H).

15 **Compuesto 140.** El Compuesto 140 se preparó de un modo similar al Compuesto 120, sustituyendo bromuro de bromoacetilo/amina con cloruro de nicotinoilo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,41 (s 1 H), 9,14 (d,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 9,06 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1 H), 8,23 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,20-3,16 (m, 1 H), 3,08-2,95 (m, 8 H), 2,25-2,12 (m, 2 H); 1,70-1,58 (m, 1 H), EM (IEN)  $m/z$  565,1 (M+H).

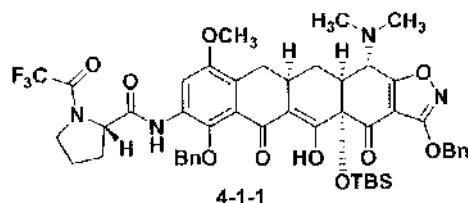
20 **Ejemplo de Referencia 4. Síntesis de determinados compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)- (heterociclilo saturado).** El Esquema 4 representa la síntesis de otros compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)- (heterociclilo saturado).

Esquema 4:



25 En el Esquema 4, "PG" representa a grupo protector y  $R^A$  representa hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_5$ ), -alquilen ( $\text{C}_0\text{-C}_5$ )-carbociclilo o -alquilen ( $\text{C}_0\text{-C}_5$ )-heterociclilo. Para todos los compuestos preparados mediante el Esquema 4 y que se describen más adelante,  $R^Z$  es hidrógeno y  $R^X$  y  $R^Y$  se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados respectivamente para formar un heterociclilo saturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Será fácilmente evidente para los expertos en la materia, sin embargo, que este Esquema 4 también será útil para sintetizar compuestos donde  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$  son  $R^2$ ,  $R^{5b}$  y  $R^{5b}$ , respectivamente, como se define en la fórmula estructural (I).

30

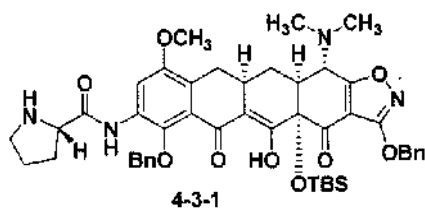
**Compuesto 141.**

5 Una solución de cloruro de (S)-(-)-*N*-(trifluoroacetil)prolino en DCM (0,1 M, 383  $\mu$ l, 0,038 mmol, 1,2 equiv.) se añadió a una solución de la anilina **2-6** (24 mg, 0,032 mmol, 1,0 equiv.) en THF (2 ml). La solución de color naranja claro resultante se agitó a ta durante 5 min, se diluyó con salmuera (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para producir el producto **4-1-1**: EM (IEN)  $m/z$  945,38 (M+H). Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del producto **4-1-1** en bruto anterior en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  acuoso (2,5 g disueltos en 20 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml, después 2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y dioxano (1 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 6 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 4 h, se añadió más cantidad de Pd-C (10 % en peso, 5 mg). La mezcla resultante se agitó durante 2 h y se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 15→60% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 7,3-8,0 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 141 (11,9 mg). El producto se purificó de nuevo mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 15→60% de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 11,4-11,8 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 141 (8,4 mg, 38 % en 3 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,03 (s, 1 H), 4,81-4,78 (m, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,85 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,27-3,21 (m, 1 H), 3,03-2,92 (m, 8 H), 2,40-2,32 (m, 1 H), 2,20-2,03 (m, 5 H), 1,66-1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  653,31 (M + H).

**Compuesto 142.**

35



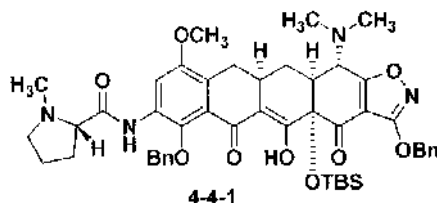
Se añadió en una porción  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (14,7 mg, 0,106 mmol, 1,6 equiv.) a una solución del producto **4-1-1** en bruto (0,067 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de MeOH (2 ml), THF (0,5 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción de color naranja resultante se agitó a ta durante una noche. Se añadió más  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (9 mg, 0,065 mmol, 0,98 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante una noche. Después, la mezcla de reacción se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml, después 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu$ m, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 0,1 %; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); gradiente: 10→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a ta para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se neutralizó con un tampón de pH 7 y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar el producto deseado **4-3-1** (19,3 mg, 34 % en 2 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,63 (s a, 1 H), 11,94 (s a, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 7,51-7,48 (m, 2 H), 7,42-7,32 (m, 3 H), 7,28-7,22 (m, 3 H), 7,18-7,16 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,22, 4,52 (ABc,  $J = 11,6$  Hz, 2 H), 4,60 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 4,01 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 3,55 (s, 3 H), 3,51-3,23 (m, 3 H), 2,95-2,88 (m, 1 H), 2,64-2,43 (m, 8 H), 2,24-1,89 (m, 5 H), 1,59-1,51 (m, 1 H), 0,80 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  849,36 (M+H).



Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del Compuesto 4-3-1 (9 mg, 0,011 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (2,5 g disueltos en 20 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml, después 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y dioxano (0,5 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 5 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 25 min, la mezcla resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 0→30% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 7,5-8,7 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 142 (1,73 mg, un poco de producto se derramó durante la purificación): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,03 (s, 1 H), 4,56 (t, J = 6,8 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,49-3,24 (m, 3 H), 3,03-2,93 (m, 8 H), 2,60-2,53 (m, 1 H), 2,19-2,08 (m, 5 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 557,27 (M+H).

#### Compuesto 145.



Se añadió en una porción K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (43,9 mg, 0,318 mmol, 3,0 equiv.) a una solución del producto 4-1-1 en bruto (0,106 mmol, 1,0 equiv.) en una mezcla de MeOH (2 ml), THF (0,5 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción de color parduzco resultante se agitó a ta durante 3 h y se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y tampón fosfato de pH 7 (1:1, 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto 4-3-1 se usó directamente en la siguiente reacción. Se añadieron secuencialmente HCHO (47 µl, 0,636 mmol, 6,0 equiv.), ácido acético (18 µl, 0,318 mmol, 3,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (45 mg, 0,212 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del producto 4-3-1 en bruto anterior en 1,2-dicloroetano (3 ml) a 23 °C. Después de agitar durante 35 min, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y tampón fosfato de pH 7 (1:1, 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 20→75% de B durante 20 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,7-13,6 min, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a ta para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se neutralizó con un tampón fosfato de pH 7 y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto deseado 4-4-1 (44,5 mg, 48 % en 3 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,02 (s a, 1 H), 10,09 (s a, 1 H), 8,45 (s, 1 H), 7,50-7,48 (m, 4 H), 7,40-7,30 (m, 6 H), 5,35 (s, 2 H), 4,91, 4,80 (ABc, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,99 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,32 (dd, J = 4,9, 15,9 Hz, 1 H), 3,05-2,91 (m, 3 H), 2,56-2,41 (m, 8 H), 2,36-2,23 (m, 5 H), 2,14 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 1,95-1,89 (m, 1 H), 1,78-1,68 (m, 1 H), 1,62-1,53 (m, 1 H), 1,39-1,33 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 863,56 (M + H).

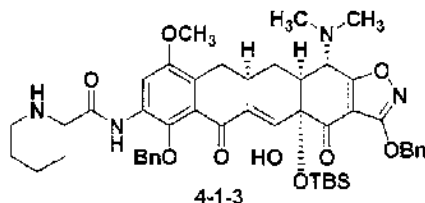
Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,3 ml) a una solución del Compuesto 4-4-1 (44,5 mg, 0,051 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,8 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (3,6 g disueltos en 30 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y EtOAc (1 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 22 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 1 h 20 min, se añadió más cantidad de Pd-C (10 % en peso, 10 mg). La mezcla resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 2 h. Después, se añadió una solución de HCl en MeOH (0,5 N, 204 µl, 2,0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 45 min y se filtró a través de un lecho corto de

Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 0→35% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que

5 contenían el producto deseado, eluyendo a 7,3-8,2 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 145 (15,0 mg, rendimiento del 46 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,02 (s, 1 H), 4,36 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,78-3,75 (m, 1 H), 3,28-3,24 (m, 2 H), 3,03-2,93 (m, 11 H), 2,73-2,67 (m, 1 H), 2,30-2,10 (m, 5 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 571,36 (M+H).

10 **Compuesto 143.**



Se añadió DMF (0,5 ml) a una mezcla de **2-6** (50 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.), ácido pipercolínico (22 mg, 0,13 mmol, 2,0 equiv.), EDCI (25 mg, 0,13 mmol, 2,0 equiv.) y HOBt (9 mg, 0,066 mmol, 1,0 equiv.). La solución de color rojo resultante se agitó a ta durante una noche y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C 18 OBD [5  $\mu$ m, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 10→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el

20 PM deseado, eluyendo a 5,8-7,2 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto deseado **4-1-3** en forma de una mezcla de diastereómeros (25,9 mg, 45 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15,92 (s, 0,33 H), 15,89 (s, 0,66 H), 8,00 (s, 0,33 H), 7,84 (s, 0,66 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,41-7,29 (m, 8 H), 5,36-5,34 (m, 2 H), 4,90-4,73 (m, 2 H), 4,00-3,97 (m, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,72 (s, 2 H), 3,52-3,23 (m, 3 H), 2,95-2,82 (m, 2 H), 2,61-2,43 (m, 8 H), 2,34-2,12 (m, 3 H), 1,88-1,38 (m, 5 H), 0,83-0,80 (m, 9 H), 0,26-0,24 (m, 3 H), 0,15-0,13 (m, 3 H); EM (IEN) *m/z* 863,47 (M+H).

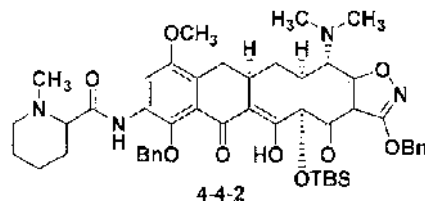
Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del producto anterior **4-1-3** (13 mg, 0,015 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (2,5 g disueltos en 20 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml, después 2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y dioxano (0,5 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 5 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 1 h 30

35 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 0→35% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 8,5-9,3 min,

40 se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 143 (2,3 mg, rendimiento del 24% en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,03 (s, 1 H), 4,11-4,06 (m, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,48-3,43 (m, 1 H), 3,28-3,24 (m, 1 H), 3,08-2,94 (m, 9 H), 2,37-2,33 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 2 H), 2,03-1,69 (m, 5 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 571,25 (M+H).

45 **Compuesto 146.**



Se añadieron secuencialmente HCHO (6,7  $\mu$ l, 0,09 mmol, 6,0 equiv.), ácido acético (5,2  $\mu$ l, 0,09 mmol, 6,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (9,5 mg, 0,045 mmol, 3,0 equiv.) a una solución del Compuesto 4-1-3 en 1,2-dicloroetano (1 ml) a 23 °C. Después de agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado y salmuera (1:1, 10 ml) y se extrajo con DCM (20 ml, después 10 ml). Los

extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu$ m, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 10→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,1-7,6 min, se recogieron y se criodesecaron para proporcionar el producto deseado **4-4-2** (6,8 mg, 51 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15,83 (s, 1 H), 8,11-7,84 (m, 1 H), 7,43-7,18 (m, 10 H), 5,30 (s, 2 H), 5,00-4,67 (m, 2 H), 3,95-3,94 (m, 1 H), 3,78-3,71 (m, 4 H), 3,51-3,47 (m, 1 H), 3,27-3,08 (m, 2 H), 2,91-2,88 (m, 2 H), 2,71-2,39 (m, 12 H), 2,27-1,37 (m, 9 H), 0,75 (s, 9 H), 0,19 (m, 3 H), 0,07-0,05 (m, 3 H); EM (IEN) *m/z* 877,44 (M+H). Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del producto anterior **4-4-2** (6,8 mg, 0,0078 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (2,5 g disueltos en 20 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml, después 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

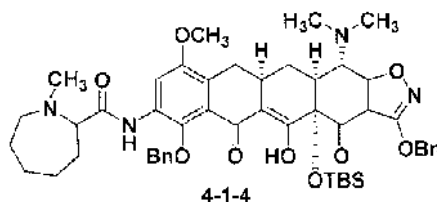
El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y dioxano (0,5 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 2 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 2 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 0→35% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 8,2-8,6 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 146 (0,98 mg, diastereómeros 1:1): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,03 (s, 0,5 H), 8,01 (s, 0,5 H), 4,08 (s, 1 H), 4,08-4,03 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 3,26-3,24 (m, 1 H), 3,20-3,12 (m, 1 H), 3,03-2,92 (m, 11 H), 2,34-2,31 (m, 1 H), 2,20-2,10 (m, 2 H), 2,03-1,1,97 (m, 2 H), 1,92-1,81 (m, 2 H), 1,67-1,61 (m, 2 H); Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 8,6-9,1 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 4-5-2 (1,16 mg, enantiómero individual): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,01 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,08-4,04 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 3,28-3,24 (m, 1 H), 3,20-3,12 (m, 1 H), 3,03-2,92 (m, 11 H), 2,35-2,32 (m, 1 H), 2,21-2,10 (m, 2 H), 2,00-1,1,97 (m, 2 H), 1,92-1,82 (m, 2 H), 1,67-1,61 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 585,27 (M+H).

Los Compuestos 147 y 148 se prepararon de un modo similar al Compuesto 146 usando ácidos pipecolínicos enantioméricamente puros.

**Compuesto 147.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,01 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,12-4,08 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,22-3,15 (m, 1 H), 3,04-2,93 (m, 11 H), 2,34-2,31 (m, 1 H), 2,23-2,18 (m, 1 H), 2,12 (dd, *J* = 13,7, 16,0 Hz, 1 H), 1,99-1,97 (m, 2 H), 1,92-1,78 (m, 2 H), 1,72-1,56 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 585,52 (M+H).

**Compuesto 148.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  8,00 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,09-4,06 (m, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,58-3,55 (m, 1 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,22-3,15 (m, 1 H), 3,04-2,92 (m, 11 H), 2,35-2,32 (m, 1 H), 2,23-2,17 (m, 1 H), 2,13 (dd, *J* = 13,7, 16,0 Hz, 1 H), 2,00-1,96 (m, 2 H), 1,92-1,78 (m, 2 H), 1,72-1,57 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 585,56 (M+H).

#### Compuesto 144.



Una solución de cloruro de 1-metilazepano-2-carbonilo (sal de HCl) en DCM (0,4 M, 120  $\mu$ l, 0,048 mmol, 1,2 equiv.) se añadió a una solución de la anilina **2-6** (30 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1 ml). La solución de color naranja claro resultante se agitó a ta durante 10 min y se añadió más cantidad de cloruro de ácido (0,4 M/DCM, 120  $\mu$ l, 0,048 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se agitó durante 30 min y se diluyó con salmuera y tampón fosfato de pH 7 (1:1, 20 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu$ m, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 20→100 % de B durante 8 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,3-9,0 min, se recogieron y se criodesecaron para proporcionar el producto deseado **4-1-4** (20 mg, 84%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15,96 (s, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 3 H), 7,39-7,29 (m, 7 H), 5,35

(s, 2 H), 4,89, 4,80 (ABc,  $J = 10,4$  Hz, 2 H), 3,98 - 4,80 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,32 (dd,  $J = 4,9, 16,5$  Hz, 1 H), 3,09 (s, 1 H), 2,99-2,92 (m, 1 H), 2,80-2,70 (m, 2 H), 2,57-2,41 (m, 8 H), 2,35-2,13 (m, 5 H), 2,02-1,85 (m, 2 H), 1,63-1,41 (m, 6 H), 0,81 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  891,74 (M+H).

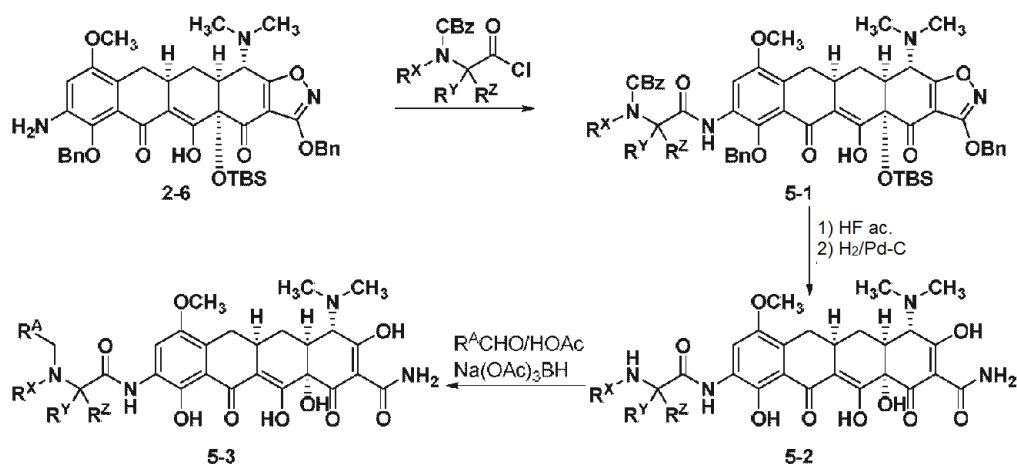
- 5 Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,3 ml) a una solución del producto anterior **4-1-4** (20 mg, 0,022 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,6 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en  $K_2HPO_4$  acuoso (3,6 g disueltos en 25 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml, después 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (1 ml) y HCl/MeOH (0,5 N, 88  $\mu$ l, 2,0 equiv.). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 8 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 2 h 25min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $CH_3CN$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 5→35% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 8,0-8,4 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 144 (2,52 mg, 17% en 2 etapas): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,95 (s, 1 H), 4,28 (dd,  $J = 3,7, 6,4$  Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,50 (t,  $J = 5,0$  Hz, 2 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,08-2,94 (m, 11 H), 2,29-2,10 (m, 4 H), 2,02-1,98 (m, 2 H), 1,86-1,82 (m, 2 H), 1,74-1,70 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  599,48 (M + H).

- 25 **Ejemplo de Referencia 5. Síntesis de determinados compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)- (heterociclilo saturado).** El Esquema 5 representa la síntesis de otros compuestos más de Fórmula II, en la que Y es -NH-C(O)- (heterociclilo saturado).

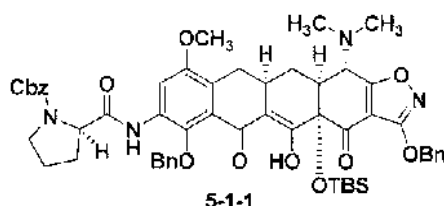
Esquema 5:

30



En el Esquema 5,  $R^A$  representa hidrógeno, alquilo ( $C_1-C_5$ ), -alquilen ( $C_0-C_5$ )-carbociclilo o -alquilen ( $C_0-C_5$ )-heterociclilo. Para todos los compuestos preparados mediante el Esquema 5 y que se describen más adelante,  $R^Z$  es hidrógeno y  $R^X$  y  $R^Y$  se toman junto con los átomos de carbono y nitrógeno a los que están enlazados respectivamente para formar un heterociclilo saturado de 4-7 miembros opcionalmente sustituido. Será fácilmente evidente para los expertos en la materia, sin embargo, que este Esquema 5 también será útil para sintetizar compuestos donde  $R^X$ ,  $R^Y$  y  $R^Z$  son  $R^{2a}$ ,  $R^{5a}$  y  $R^{5b}$ , respectivamente, como se define en la fórmula estructural (I).

40 **Compuesto 149.**



Una solución de cloruro de (R)-N-(carbobenzoxi)prolilo en DCM (1,0 M, 69  $\mu$ l, 0,069 mmol, 1,2 equiv.) se añadió a

una solución de la anilina **2-6** (43,5 mg, 0,058 mmol, 1,0 equiv.) en THF (1 ml). La solución de color naranja claro resultante se agitó a ta durante 3 h, se diluyó con salmuera (20 ml). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto **5-1-1**: EM (IEN)  $m/z$  983,58 (M+H).

5 Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del producto en bruto anterior **5-1-1** en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  acuoso (3,6 g disueltos en 30 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml, después 2 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

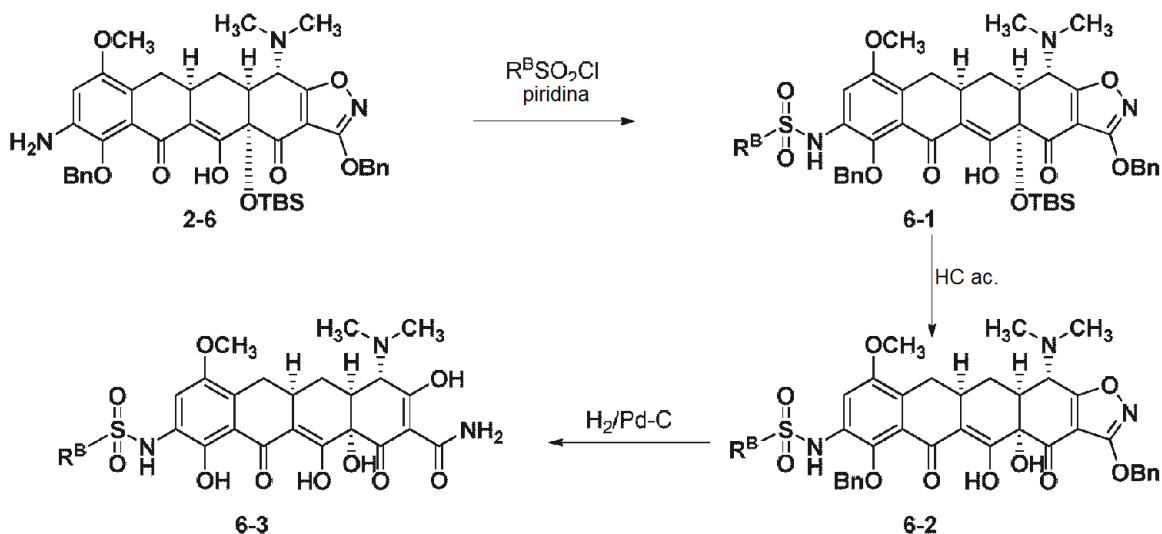
15 El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y dioxano (0,4 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 20 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 3 h, la mezcla de reacción resultante se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu\text{m}$ , 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 0→35% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 7,5-8,4 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 149 (7,9 mg, rendimiento del 49% en 3 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,03 (s, 1 H), 4,58 (dd,  $J = 6,9, 8,7$  Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,50-3,39 (m, 2 H), 3,28-3,23 (m, 1 H), 3,04-2,95 (m, 8 H), 2,62-2,53 (m, 1 H), 2,23-2,03 (m, 5 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  557,33 (M + H). **Compuesto 151.** Se añadieron secuencialmente HCHO (14,4  $\mu\text{l}$ , 0,052 mmol, 6,0 equiv.), TEA (6,1  $\mu\text{l}$ , 0,044 mmol, 3,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (9,2 mg, 0,044 mmol, 3,0 equiv.) a una solución del Compuesto 149 (9,1 mg, 0,014 mmol, 1,0 equiv.) en DMF (0,3 ml) a 23 °C. Después de agitar durante 15 min, la mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,05 N/agua y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu\text{m}$ , 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 0→35% de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 8,0-8,8 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 5-3-1 mezclado con un subproducto (EM (IEN)  $m/z$  601,35 (M+H)). El producto se disolvió en MeOH (0,5 ml). Después, se añadió HCl conc. (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 40 min y se concentró. El residuo se diluyó con MeCN (1 ml) y se criodesecó. El residuo se purificó de nuevo mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A (mismo método de antes) para proporcionar el producto deseado, Compuesto 151 (2,69 mg, rendimiento del 29 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,03 (s, 1 H), 4,37 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,78-3,76 (m, 1 H), 3,28-3,24 (m, 2 H), 3,03-2,94 (m, 11 H), 2,75-2,68 (m, 1 H), 2,30-2,07 (m, 5 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  571,55 (M+H).

40 **Compuesto 150.** El Compuesto 150 se preparó de un modo similar al Compuesto 149. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,12 (s, 1 H), 5,28 (dd,  $J = 7,3, 9,2$  Hz, 1 H), 4,21-4,14 (m, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,07-4,00 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,28-3,24 (m, 1 H), 3,04-2,90 (m, 9 H), 2,71-2,62 (m, 1 H), 2,23-2,09 (m, 2 H), 1,66-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  543,23 (M+H).

45 **Compuesto 152.** El Compuesto 152 se preparó de un modo similar al Compuesto 151. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (s, 1 H), 5,18 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,21-4,04 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,26-3,25 (m, 1 H), 3,05-2,87 (m, 12 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,22-2,10 (m, 2 H), 1,68-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  557,35 (M+H).

50 **Ejemplo de Referencia 6. Síntesis de determinados compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH-S(O)<sub>m</sub>- (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-S(O)<sub>m</sub>-(alquileo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), -NH-S(O)<sub>m</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>4</sup>), -NH-S(O)<sub>m</sub>-heterociclilo, -NH-S(O)<sub>m</sub>-carbociclilo y -NH-S(O)<sub>m</sub>-alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-carbociclilo.**

Esquema 6:



5 En el Esquema 6,  $R^B$  representa  $-(\text{alquilo } C_1-C_6)$ ,  $-(\text{alquileno } C_1-C_4)-N(R^2)(R^3)$ ,  $-N(R^2)(R^4)$ ,  $-\text{heterociclilo}$ ,  $-\text{carbociclilo}$  o  $-\text{alquilen } (C_1-C_4)\text{-carbociclilo}$ .

10 **Compuesto 153.** El Compuesto **2-6** (28 mg, 0,038 mmol) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,2 ml). Se añadieron cloruro de bencenosulfonilo (14,4  $\mu\text{l}$ , 0,11 mmol, 3 equiv.) y piridina (15,3  $\mu\text{l}$ , 0,19 mmol, 5 equiv.). La mezcla resultante se agitó a ta y la reacción se controló por CL-EM. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc después de que el MP se hubiera consumido por completo. La solución orgánica se lavó con agua, HCl 1 N y salmuera, se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar **6-1** en bruto, donde R es benceno (**6-1-1**). Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 0,1 %; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con  $\text{HCO}_2\text{H}$  al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); gradiente: 80 $\rightarrow$ 100 % de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,50 - 8,95 min, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a ta para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar **6-1-1** puro.

20 En in vial de plástico, **6-1-1** se disolvió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1 ml). Se añadió HF acuoso (48 %, 0,25 ml). Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de (12,5 ml) de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (1,75 g). La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron para dar el producto **6-2-1** en bruto.

25 El **6-2-1** en bruto se disolvió en HCl 0,5 N en MeOH (155  $\mu\text{l}$ , 2 equiv.). Los volátiles en exceso se evaporaron. La sal de HCl preformada se disolvió de nuevo en MeOH (2,0 ml) y a la solución resultante se le añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 9,0 mg, 30 % p/p). El matraz de reacción se evacuó brevemente y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta y se controló por CL-EM. Después de haberse consumido el MP, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar el Compuesto 153 en bruto, que se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15 $\rightarrow$ 60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,50 - 14,65 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,78 (d,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,56 (t,  $J = 7,8$  Hz, 1 H), 7,45 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2 H), 7,38 (s, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,30 - 3,15 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,18 - 2,01 (m, 2 H), 1,62 - 1,52 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  600,2 (M+H), calc. para  $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$  600,16.

40 **Compuesto 154.** El Compuesto 154 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de metanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15 $\rightarrow$ 60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 8,24 - 9,25 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,38 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,15 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 11 H), 2,20 - 2,05 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  538,5 (M+H), calc. para  $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{S}$  538,14.

45 **Compuesto 155.** El Compuesto 155 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando anhídrido

trifluorometanosulfónico. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 20→70% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,70 - 8,58 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,28 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,15 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,20 - 2,10 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 592,4 (M+H), calc. para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 592,11.

**Compuesto 156.** El Compuesto 156 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 3-metoxibencenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,85 - 12,95 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,40 - 7,30 (m, 4 H), 7,10 (s a, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,76 (s, 6 H), 3,25 - 3,10 (m, 1 H), 3,00 - 2,85 (m, 8 H), 2,18 - 2,00 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 630,4 (M+H), calc. para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>11</sub>S 630,17.

**Compuesto 157.** El Compuesto 157 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,84 - 12,74 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,65 - 7,56 (m 1H), 7,33 (s, 1 H), 7,26 - 7,20 (m, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,20 - 2,00 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 618,4 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 618,15.

**Compuesto 158.** El Compuesto 158 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de *p*-nitrobencenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,15 - 12,05 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,88 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,44 - 7,39 (m 3H), 4,09 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,20 - 2,00 (m, 2 H), 1,66 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 615,4 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 615,17.

**Compuesto 159.** El Compuesto 159 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14,00 - 15,10 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,60 - 7,43 (m, 3 H), 7,37 (s, 1 H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,08 - 2,88 (m, 8 H), 2,20 - 2,00 (m, 2 H), 1,62 - 1,52 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 618,4 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 618,15.

**Compuesto 160.** El Compuesto 160 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 4-metilbencenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,80 - 15,30 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,35 (s, 1 H), 7,23 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 4,06 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,25 - 3,10 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,34 (s, 3 H), 2,18 - 2,00 (m, 2 H), 1,60 - 1,50 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 614,5 (M+H), calc. para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 614,17.

**Compuesto 161.** El Compuesto 161 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,20 - 15,00 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,69 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 7,36 (s, 1 H), 6,93 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,25 - 3,12 (m, 1 H), 3,08 - 2,85 (m, 8 H), 2,18 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,52 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z*

630,4 (M+H), calc. para  $C_{29}H_{32}N_3O_{11}S$  630,17.

**Compuesto 162.** El Compuesto 162 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 2-nitrobenzenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,00 -14,50 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,62 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,55 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,31 (m, 2 H), 7,14 (t, J = 7,8 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,22 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,51 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 615,4 (M+H), calc. para  $C_{28}H_{31}N_4O_{10}S$  615,17.

**Compuesto 163.** El Compuesto 163 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 3-nitrobenzenosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,60 - 11,00 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,67 - 7,60 (m, 2 H), 7,40 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,22 - 3,12 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,22 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,51 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 615,4 (M+H), calc. para  $C_{28}H_{31}N_4O_{10}S$  615,17.

**Compuesto 164.** El Compuesto 164 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 1-metilimidazol-4-sulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,85 - 11,00 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,77 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,30 - 3,22 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,22 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,51 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 604,4 (M+H), calc. para  $C_{26}H_{30}N_5O_{10}S$  604,16.

**Compuesto 165.** El Compuesto 165 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,85 - 13,00 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,62 (d, J = 2,3 Hz, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,77 (s, 3 H), 3,22 - 3,14 (m, 1 H), 3,06 - 2,85 (m, 8 H), 2,22 - 2,00 (m, 2 H), 1,63 - 1,53 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 604,4 (M+H), calc. para  $C_{26}H_{30}N_5O_{10}S$  604,16.

**Compuesto 166.** El Compuesto 166 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de isobutanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,80 - 14,00 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,08 - 2,90 (m, 10 H), 2,30 - 2,10 (m, 3 H), 1,66 - 1,55 (m, 1 H), 1,05 (d, J = 6,8 Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 580,5 (M+H), calc. para  $C_{26}H_{34}N_3O_{10}S$  580,19.

**Compuesto 167.** El Compuesto 167 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de furan-2-sulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,55 - 13,60 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,69 (s, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,96 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 6,51 (t, J = 1,8 Hz, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,77 (s, 3 H), 3,25 - 3,12 (m, 1 H), 3,08 - 2,85 (m, 8 H), 2,18 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,52 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 590,4 (M+H), calc. para  $C_{26}H_{28}N_3O_{11}S$  590,14.

**Compuesto 168.** El Compuesto 168 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de fenilmetanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,90 -



15,50 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38 - 7,34 (m, 2 H), 7,28 - 7,26 (m, 3 H), 7,13 (s, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,25 - 3,12 (m, 1 H), 3,08 - 2,85 (m, 8 H), 2,18 - 2,00 (m, 2 H), 1,61 - 1,52 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 614,5 (M+H), calc. para C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 614,17.

5

**Compuesto 169.** El Compuesto 169 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de etanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,05 - 13,20 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 10 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H), 1,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 552,4 (M+H), calc. para C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 552,16.

10

**Compuesto 170.** El Compuesto 170 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 1-propanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,75 - 12,80 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 10 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 1,88 - 1,82 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H), 1,00 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 566,5 (M+H), calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 566,17.

15

20

**Compuesto 171.** El Compuesto 171 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 1-butanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,05 - 13,95 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 10 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 1,83 - 1,78 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H), 1,44 - 1,38 (m, 2 H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 580,5 (M+H), calc. para C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 580,19.

25

30

**Compuesto 172.** El Compuesto 172 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 1-hexanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→65% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14,85 - 15,30 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 10 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 1,85 - 1,78 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H), 1,44 - 1,25 (m, 6 H), 0,88 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 608,5 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 608,22.

35

40

**Compuesto 173.** El Compuesto 173 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de 2,2,2-trifluoroetanosulfonilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 14,10 - 15,20 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 (s, 1 H), 4,18 (c, *J* = 9,6 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 8 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 606,4 (M+H), calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 606,13.

45

50

**Compuesto 174.** El Compuesto 174 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de dimetilsulfamoilo. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 20→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 10,00 - 11,10 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,41 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 8 H), 2,77 (s, 6 H), 2,22 - 2,05 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 567,4 (M+H), calc. para C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 567,17.

55

60

**Compuesto 175.** El Compuesto 175 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando DMF como disolvente. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente

65

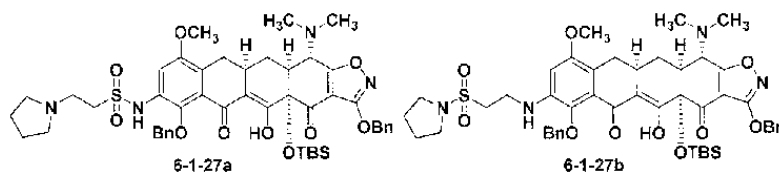
A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 5→30% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,90 -13,05 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,43 (s, 3 H), 3,32 (s, 3 H), 3,30 - 3,20 (m, 1 H), 3,10 - 2,85 (m, 8 H), 2,26 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 515,4 (M+H), calc. para C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> 515,21.

**Compuesto 176.** El Compuesto 176 (9,0 mg, 0,0015 mmol) se disolvió en MeOH (2,0 ml) y a la solución resultante se añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 5,0 mg). El matraz de reacción se evacuó brevemente y se cargó de nuevo con hidrógeno. Después, se añadió formaldehído (0,1 ml, 1,34 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta y se controló por CL-EM. Después de haberse consumido el MP, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 12,60 - 13,25 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto **6-3-24** en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,66 (s, 1 H), 7,58 - 7,45 (m, 3 H), 7,40 (s, 1 H), 4,06 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,25 - 3,15 (m, 1 H), 3,12 (s, 6 H), 3,06 - 2,90 (m, 8 H), 2,26 - 2,10 (m, 2 H), 1,65 - 1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 643,5 (M+H), calc. para C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S 643,20.

**Compuesto 177.** El Compuesto 177 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de piridin-2- sulfonilo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 7,95-8,10 (m, 2 H), 7,65-7,75 (m, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 2,75-3,50 (m, 9 H), 2,00-2,20 (m, 2 H), 1,52-1,70 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 601,1 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 601,16.

**Compuesto 178.** El Compuesto 178 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 153 empleando cloruro de piridin-3-sulfonilo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 2,80-3,90 (m, 14 H), 1,90-2,40 (m, 5 H), 1,55-1,80 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 607,3 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>10</sub>S 607,21.

### 30 **Compuesto 179.**



A una solución de **2-6** (38 mg, 0,05 mmol) en dicloroetano (1 ml) se añadió piridina (6,1 μl, 0,075 mmol, 1,5 equiv.) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (6,9 μl, 0,65 mmol, 1,3 equiv.). Después de 18 h, la solución se calentó a 45 °C durante 2 h y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron más piridina (12,2 μl, 0,15 mmol, 3 equiv.) y cloruro de 2-cloroetanosulfonilo (15,7 μl, 0,15 mmol, 3 equiv.) y la reacción se calentó a 45 °C durante 21 h. Se añadió pirrolidina (41 μl, 0,500 mmol, 10 equiv.) a la mezcla de reacción y la reacción se calentó a 45 °C. Después de cuatro horas, la reacción se enfrió, se añadió más cantidad de pirrolidina (82 μl, 1,00 mmol, 20 equiv.) y la reacción se calentó a 45 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en tampón fosfato de pH 7 acuoso (3 ml) y salmuera (2 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para producir un aceite. Se realizó purificación de HPLC preparativa de fase inversa de esta mezcla en bruto en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4 x 3,6-4,2 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 88→100 % de B durante 12 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 3,0-3,4 y 12,6-13,2 min, se recogieron y se liofilizaron para dar 5,3 mg de **6-1-27a** (12 %) y 2,8 mg de **6-1-27b** (6 %), respectivamente.

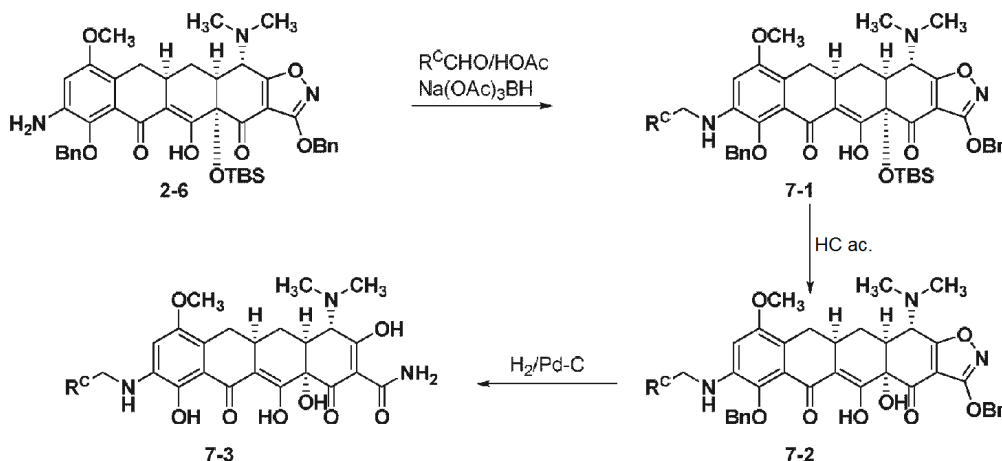
**6-1-27a:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,9 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,52-7,30 (m, 11 H), 5,41-5,31 (m, 2 H), 4,95 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,82 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,92 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,37-3,30 (m, 3 H), 3,21-3,09 (m, 2 H), 3,05-2,94 (m, 1 H), 2,88-2,74 (m, 4 H), 2,62-2,52 (m, 1 H), 2,55-2,42 (m, 6 H), 2,38-2,30 (m, 1 H), 2,20-2,14 (m, 1 H), 1,91-1,78 (m, 4 H), 0,84 (s, 9 H), 0,30 (s, 3 H), 0,15 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 913,69 (M + H).

A una solución de **6-1-27a** (5,3 mg, 0,0058 mmol, 1 equiv.) en un vial de plástico en acetonitrilo (1,0 ml) se añadió una solución acuosa de fluoruro de hidrógeno (50 %, 250 μl). Después de 20 h, la solución de reacción se diluyó con una solución acuosa de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (3,2 g en 30 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron para producir el producto en bruto. Se añadió paladio sobre carbono (10 %, 7 mg) a una solución de este aceite en bruto en dioxano:metanol (1:1, 1 ml). El matraz se equipó con un septo y se evacuó y se cargó de nuevo con gas de hidrógeno tres veces. Se burbujeó gas de hidrógeno a través de la solución de reacción durante tres minutos y la mezcla de reacción se agitó en una atmósfera (globo) de gas de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite para retirar el catalizador de paladio y se concentró a presión reducida. Se realizó purificación de HPLC preparativa de fase

inversa del aceite resultante en un sistema Waters Autopurification usando una columna Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05N en agua, disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,8 ml (HCl 0,05 N en agua); elusión en gradiente con 20→80 % de B durante 15 min, después parada a 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,45-8,5 min, se recogieron y se criodesecaron para producir 0,65 mg del Compuesto 179 (18 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,31 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,81-3,65 (m, 6 H), 3,60-3,55 (m, 1H), 3,21-2,90 (m, 14 H), 2,25-2,00 (m, 5 H), 1,72-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 621,38 (M+H).

**Ejemplo de Referencia 7. Síntesis de Compuestos de Fórmula II, en la que Y es -NH(R<sup>3</sup>), y R<sup>3</sup> se selecciona entre -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo y -alquilen (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo.**

Esquema 7:



15 En el Esquema 7, -CH<sub>2</sub>-R<sup>c</sup> representa R<sup>3</sup>.

**Compuesto 180.** El Compuesto 2-6 (20 mg, 0,026 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1,0 ml). Se añadió propionaldehído (2,9 µl, 0,040 mmol, 1,5 equiv.), seguido de ácido acético (7,6 µl, 0,13 mmol, 5 equiv.). Después de agitar a ta durante 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (16,9 mg, 0,080 mmol, 3 equiv.). La agitación se continuó durante 2 h más. La mezcla de reacción se vertió en tampón de pH = 7 y una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar 7-1 en bruto, en el que -CH<sub>2</sub>-R<sup>A</sup> es n-propilo (7-1-1), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

25 En in vial de plástico, 7-1-1 se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1 ml). Se añadió HF acuoso (48 %, 0,25 ml). Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de (12,5 ml) de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1,75 g). La mezcla resultante se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron para dar 7-2 en bruto, en el que -CH<sub>2</sub>-R<sup>A</sup> es n-propilo (7-2-1). El 7-2-1 en bruto se disolvió en HCl 0,5 N en MeOH (105 µl, 2 equiv.). Los volátiles en exceso se evaporaron. La sal de HCl preformada se disolvió de nuevo en MeOH (2,0 ml) y a la solución resultante se le añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 7,0 mg, 30 % p/p). El matraz de reacción se evacuó brevemente y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta y se controló por CL-EM. Después de haberse consumido el MP, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,80 - 7,70 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el Compuesto 180 en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,30 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,40 - 3,25 (m, 3 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,26 - 2,16 (m, 2 H), 1,95 - 1,75 (m, 2 H), 1,62 - 1,52 (m, 1 H), 1,06 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 502,4 (M+H), calc. para C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 502,21

**Compuesto 181.** El Compuesto 181 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 180 empleando isovaleraldehído. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP- γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 10,40 - 11,75 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,38 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,50 - 3,40 (m, 2 H), 3,35 - 3,30 (m, 1 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,26 - 2,16 (m, 2 H), 1,80 - 1,58 (m, 4 H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 530,4 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 530,24.

**Compuesto 182.** El Compuesto 182 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 180 empleando 2-metilbutiraldehído. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,80 - 12,90 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,40 - 3,20 (m, 3 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,26 - 2,16 (m, 2 H), 1,95 - 1,85 (m, 1 H), 1,70 - 1,55 (m, 2 H), 1,40 - 1,30 (m, 1 H), 1,12 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H), 0,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 530,4 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 530,24.

**Compuesto 183.** El Compuesto 183 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 180 empleando ciclopropano-carboxaldehído. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 10,40 - 11,75 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,37 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,35 - 3,30 (m, 3 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,26 - 2,16 (m, 2 H), 1,70 - 1,58 (m, 1 H), 1,25 - 1,16 (m, 1 H), 0,76 - 0,70 (m, 2 H), 0,46 - 0,42 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 514,4 (M+H), calc. para C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 514,21.

**Compuesto 184.** El Compuesto 2-6 (32 mg, 0,042 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (1,0 ml). Se añadió N-(terc-butoxicarbonil)-L-prolinal (12 µl, 0,064 mmol, 1,5 equiv.), seguido de ácido acético (12 µl, 0,21 mmol, 5 equiv.). Después de agitar a ta durante 1 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (27 mg, 0,13 mmol, 3 equiv.). La agitación se continuó durante 2 h más. La mezcla de reacción se vertió en tampón de pH = 7 y una solución sat. de NaHCO<sub>3</sub>, se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para dar **7-1** en bruto, en el que R<sup>A</sup> es pirrolidin-2-ilo (**7-1-5**), que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación.

El Compuesto **7-1-5** obtenido anteriormente se disolvió en dioxano anhidro (1 ml). Se añadió una solución de HCl en dioxano (4 M, 1 ml) a ta. La mezcla resultante se agitó a ta y la reacción se controló por CL-EM. Los volátiles se evaporaron después de que el MP se hubiera consumido por completo. El residuo se suspendió en EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> sat., salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró.

Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 0→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,08 - 8,00 min, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a ta para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron.

El residuo se disolvió en CH<sub>3</sub>CN (1 ml) en un vial de plástico. Se añadió HF acuoso (48 %, 0,25 ml). Después de agitar a ta durante 16 h, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de (12,5 ml) de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (1,75 g). La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron, se concentraron para dar el producto **7-2** en bruto, en el que R<sup>A</sup> es pirrolidin-2-ilo (**7-2-5**).

El **7-2-5** en bruto se disolvió en HCl 0,5 N en MeOH (105 µl, 3 equiv.). Los volátiles en exceso se evaporaron. La sal de HCl preformada se disolvió de nuevo en MeOH (2,0 ml) y a la solución resultante se le añadió paladio sobre carbono (10 % en peso, 7,0 mg, 30 % p/p). El matraz de reacción se evacuó brevemente y se cargó de nuevo con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó a ta y se controló por CL-EM. Después de haberse consumido el MP, la mezcla se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para dar el Compuesto 184 en bruto, que se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→40% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,95 - 10,05 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,30 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,40 - 3,25 (m, 3 H), 3,10 - 2,90 (m, 8 H), 2,26 - 2,16 (m, 2 H), 1,85 - 1,75 (m, 2 H), 1,62 - 1,52 (m, 1 H), 1,06 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 543,4 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> 543,24.

**Compuesto 185.** El Compuesto 185 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 180 empleando 3,3-dimetilbutiraldehído. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,24 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,35-3,45 (m, 2 H), 2,95-3,10 (m, 9 H), 2,12-2,25 (m, 2 H), 1,65-1,72 (m, 3 H), 0,98 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 544,4 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>38</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 544,23.

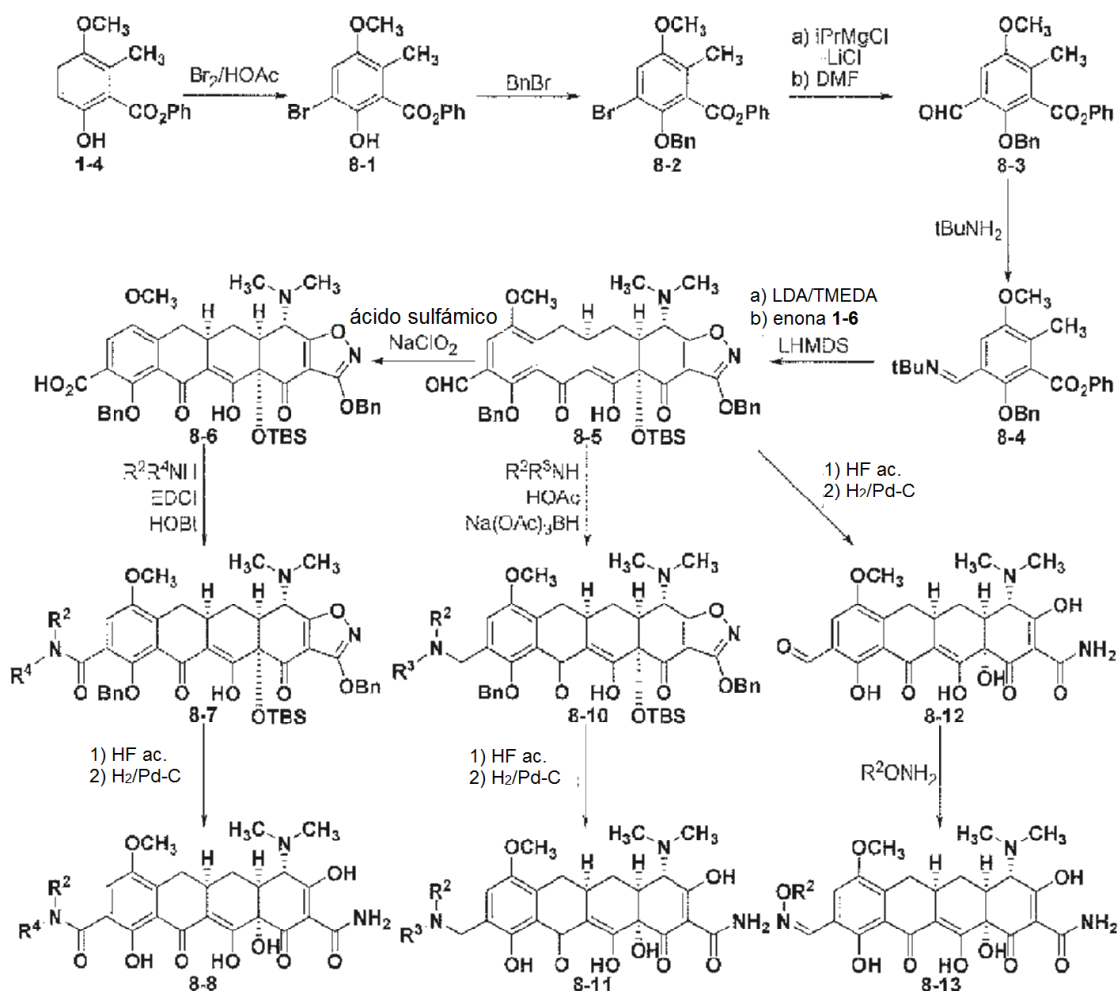
**Compuesto 186.** El Compuesto 186 se obtuvo mediante el procedimiento del Compuesto 180 empleando *tert*-butil-N(Cbz)CH<sub>2</sub>CHO. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,95 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,64 (t, *J* = 6,5 Hz, 2 H), 3,20 (dd, *J* = 3,9, 14,2 Hz, 1 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,90-3,10 (m, 4 H), 2,15-2,20 (m, 1 H), 2,01-2,13 (m, 1

H), 1,55-1,65 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  559,2 (M+H), calc. para  $C_{28}H_{39}N_4O_8$  559,28.

**Ejemplo de Referencia 8. Síntesis de Compuestos de Fórmula II, en la que Y es -alquilen ( $C_1$ - $C_4$ )- $N(R^2)(R^3)$ , - $CH=N-OR^2$  o  $-C(O)-N(R^2)(R^4)$ .**

5

Esquema 8:



- 10 **2-(Benciloxi)-3-bromo-5-metoxi-6-metilbenzoato de fenilo (8-2).** Una solución de  $Br_2$  (0,328 ml, 6,4 mmol, 1,1 equiv.) en HOAc (2 ml) se añadió gota a gota a una solución del fenol 1-4 (1,50 g, 5,8 mmol), 1,0 equiv.) en HOAc (10 ml) a 10 °C. Después, la solución de color rojo resultante se agitó a ta durante 50 min y se añadió más  $Br_2$  (30  $\mu$ l, 0,58 mmol, 0,1 equiv.) en HOAc (0,2 ml). Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en agua enfriada con hielo (80 ml) y se diluyó con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (4 x 75 ml).
- 15 La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para proporcionar un sólido de color parduzco. El producto en bruto se usó directamente para la siguiente reacción. Se añadió  $K_2CO_3$  (1,60 g, 11,6 mmol, 2,0 equiv.) a una solución del producto anterior en acetona (30 ml). Después, se añadió BnBr (1,03 ml, 8,7 mmol, 1,5 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 20 h y se calentó a 50 °C durante 45 min. Después, la reacción se enfrió a ta y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc y agua. La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc al 2-4 %/Hexanos) para dar 8-2 (1,79 g, 72 % en 2 etapas): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,51-7,49 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 5 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,10 (s, 1 H), 7,07-7,05 (m, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  425,26, 427,32 (M-H).
- 25 **2-(Benciloxi)-3-formil-5-metoxi-6-metilbenzoato de fenilo (8-3).** A una solución de 8-2 (76 mg, 0,178 mmol, 1,0 equiv.) en THF anhidro (1 ml) se añadió gota a gota una solución de  $iPrMgCl \cdot LiCl$  en THF (1,2 M, 252  $\mu$ l, 0,303 mmol, 1,7 equiv.) a 0 °C en una atmósfera de  $N_2$ . La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h 20 min. Después, se añadió DMF (47  $\mu$ l, 0,606 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó durante 5 min a ta y se interrumpió con  $NH_4Cl$  acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo dos veces con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida
- 30

(EtOAc al 2-5 %/Hexanos) para dar **8-3** (55,5 mg, 83 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,14 (s, 1 H), 7,41-7,34 (m, 7 H), 7,33 (s, 1 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,13-7,11 (m, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 2,39 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 375,33 (M-H).

5 **2-(Benciloxi)-3-((terc-butylimino)metil)-5-metoxi-6-metilbenzoato de fenilo (8-4)**. Se añadió *terc*-butilamina (78 µl, 0,738 mmol, 5,0 equiv.) a una solución de **8-3** (55,5 mg, 0,147 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (1 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche y después se diluyó con tolueno (5 ml), se concentró y se secó a alto vacío. El producto **8-4** en bruto se usó directamente para la siguiente reacción. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,63 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 7 H), 7,38-7,34 (m, 1 H), 7,24-7,22 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,02 (s, 3 H),  
10 2,45 (s, 3 H), 1,34 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 432,39 (M+H).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-metoxi-4,6-dioxo-4,4a,6,11,11a,12,12a,13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-8-carbaldehído (8-5)**. Una solución de la imina en bruto anterior **8-4** en THF (1,5 ml) se añadió gota a gota mediante una cánula a una solución de LDA (1,8 M, 90 µl, 0,162 mmol, 1,1 equiv.) y TMEDA (24 µl, 0,162 mmol, 1,1 equiv.) en THF (1 ml) a -78 °C. La solución de color rojo resultante se agitó a esa temperatura durante 5 min. Se añadió muy lentamente una solución de la enona **1-6** (57 mg, 0,118 mmol, 0,8 equiv.) en THF (2 ml). La solución de color amarillo claro resultante se agitó a -78 °C durante 5 min. Se añadió una solución de LHMDs en THF (1,0 M, 147 µl, 0,147 mmol, 1,0 equiv.). Después, la mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta -20 °C durante 40 min. Se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 min y se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 10→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado del producto de imina y el producto de aldehído se recogieron, se dejaron reposar en la campana durante una noche y se concentraron para proporcionar el producto de aldehído deseado **8-5** (62,4 mg, 69 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,86 (s a, 1 H), 10,12 (s, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,39-7,29 (m, 9 H), 5,36 (s, 2 H), 5,02, 4,93 (ABc, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 3,97 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,42 (dd, *J* = 4,9, 16,5 Hz, 1 H), 3,04-2,96 (m, 1 H), 2,59-2,56 (m, 1 H), 2,52-2,44 (m, 7 H), 2,37 (t, *J* = 15,9 Hz, 1 H), 2,18 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 765,52 (M+H).

**Compuesto 190**. Una solución de metilamina en THF (2,0 M, 122 µl, 0,24 mmol, 6,0 equiv.), ácido acético (14 µl, 0,24 mmol, 6,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (17 mg, 0,08 mmol, 2,0 equiv.) se añadieron secuencialmente a una solución del compuesto **8-5** (31 mg, 0,040 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a 23 °C. Después de agitar durante 3 h, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y tampón fosfato de pH 7 (10 ml) y se extrajo con diclorometano (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente reacción.

40 Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,3 ml) a una solución del producto en bruto anterior en acetonitrilo (0,6 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (3,6 g disueltos en 25 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml, después 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

45 El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (1 ml) y HCl/MeOH (0,5 N, 80 µl, 2,0 equiv.). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 10 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 40 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró.  
50 El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 15→35% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 5,2-7,1 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 190 (11,6 mg, 52% en 3 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,39 (s, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,32-3,27 (m, 1 H), 3,04-2,96 (m, 8 H), 2,73 (s, 3 H), 2,24-2,20 (m, 1 H), 2,14 (dd, *J* = 13,7, 16,0 Hz, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 488,35 (M + H).

60 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al Compuesto 190 acoplado la amida adecuada NHR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> a **8-5**.

**Compuesto 191**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (s, 1 H), 4,28 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,33-3,28 (m, 1 H), 3,05-2,97 (m, 8 H), 2,92 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,25-2,06 (m, 3 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,05 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 530,31 (M+H).

65 **Compuesto 192**. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,42 (s, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,34-3,29 (m,

1 H), 3,04-2,96 (m, 8 H), 2,87 (s, 2 H), 2,24-2,13 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H), 1,05 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  544,55 (M+H).

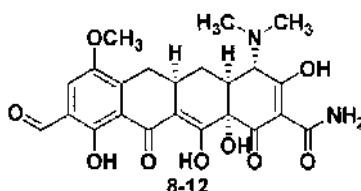
**Compuesto 193.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,46 (s, 1 H), 4,64-4,60 (m, 1 H), 4,18 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,33-3,30 (m, 1 H), 3,16-2,97 (m, 10 H), 2,84 (s, 3 H), 2,30-2,12 (m, 3 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,12-1,05 (m, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  544,34 (M+H).

**Compuesto 194.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,54 (s, 1 H), 4,63-4,58 (m, 1 H), 4,30 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,34-3,27 (m, 1 H), 3,11 (dd,  $J = 1,8, 13,7$  Hz, 1 H), 3,04-2,96 (m, 12 H), 2,24-2,11 (m, 2 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,07 (d,  $J = 5,5$  Hz, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  558,35 (M+H).

**Compuesto 195.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,43 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,33-3,28 (m, 1 H), 3,04-2,96 (m, 8 H), 2,90 (s, 3 H), 2,89 (s, 3 H), 2,24-2,21 (m, 1 H), 2,14 (dd,  $J = 14,2, 16,5$  Hz, 1 H), 1,66-1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  502,37 (M+H).

**Compuesto 196.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,42 (s, 1 H), 4,18-4,27 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,78-3,90 (m, 2 H), 2,95-3,40 (m, 7 H), 2,10-2,25 (m, 2 H), 1,55-1,70 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  530,3 (M+H).

**Compuesto 197.**



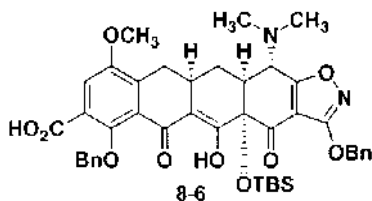
Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del aldehído **8-5** (24 mg, 0,031 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  acuoso (3,6 g disueltos en 25 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml, después 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (1 ml) y HCl/MeOH (0,5N, 61  $\mu\text{l}$ , 1,0 equiv.). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 5 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerex<sup>TM</sup> 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu\text{m}$ , 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 20→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 11,0-12,1 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto **8-12** (4,3 mg, 29 % en 2 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,38 (s, 1 H), 5,66 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,32-3,29 (m, 1 H), 3,03-2,93 (m, 8 H), 2,20-2,10 (m, 2 H), 1,66-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  473,29 (M+H).

**Compuesto 197.** Se añadió  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (1,3 mg, 0,018 mmol, 1,0 equiv.) a una solución del aldehído **8-12** (4,3 mg, 0,009 mmol, 1,0 equiv.) en MeOH (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 1 h 30 min y se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerex<sup>TM</sup> 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu\text{m}$ , 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua y MeCN, 1:1); gradiente: 20→50% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 9,5-10,8 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto **197** (2,0 mg, 45 %): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (s, 1 H), 7,60 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,32-3,30 (m, 1 H), 3,03-2,93 (m, 8 H), 2,20-2,11 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  488,29 (M+H).

**Compuesto 198.** El Compuesto 198 se preparó de un modo similar al **compuesto 197**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,40 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H), 3,32-3,26 (m, 1 H), 3,04-2,93 (m, 8 H), 2,23-2,10 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  502,34 (M+H).

## Compuesto 189

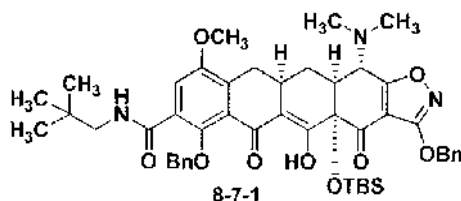


- 5 Una solución de ácido sulfámico (11 mg, 0,113 mmol, 1,4 equiv.) en agua (0,35 ml) se añadió gota a gota a una solución del aldehído **8-5** (61,8 mg, 0,081 mmol, 1,0 equiv.) en MeCN (7 ml) a 0 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de NaOClO en agua (0,35 ml, 0,113 mmol, 1,4 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 15 min y se diluyó con agua (5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 5 min y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 50→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 9,0-10,6 min, se recogieron y se concentraron para dar el producto deseado **8-6** (36,9 mg, 58 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,83 (s, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,51-7,49 (m, 2 H), 7,40-7,33 (m, 8 H), 5,36 (s, 2 H), 5,05, 4,95 (ABc, J = 9,8 Hz, 2 H), 3,96 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,42 (dd, J = 4,9, 17,1 Hz, 1 H), 3,04-2,97 (m, 1 H), 2,61-2,58 (m, 1 H), 2,53-2,45 (m, 7 H), 2,37 (t, J = 16,5 Hz, 1 H), 2,19 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 781,51 (M+H).

- 20 **Compuesto 189.** Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución del aldehído **8-6** (18 mg, 0,023 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (2,4 g disueltos en 25 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 25 El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (2 ml) y dioxano (2 ml). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 8 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 40 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 20→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 6,6-8,0 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 189 (6,5 mg, 58% en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,67 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 3,33-3,30 (m, 1 H), 3,03-2,92 (m, 8 H), 2,20-2,10 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 489,28 (M+H).

## Compuesto 187.



- 40 Se añadió neopentilamina (9,2 µl, 0,039 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de **8-6** (15,3 mg, 0,020 mmol, 1,0 equiv.), EDCI (7,5 mg, 0,039 mmol, 2,0 equiv.) y HOBT (1,3 mg, 0,010 mmol, 0,5 equiv.) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante una noche y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 90→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,4-6,6 min, se recogieron y se concentraron para dar la amida deseada **8-7-1** (11 mg, 66 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,01 (s, 1 H), 9,53 (t, J = 6,1 Hz, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 8 H), 5,35 (s, 2 H), 4,87 (s, 2 H), 3,97 (d, J = 11,0 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,39 (dd, J = 4,9, 17,1 Hz, 1 H), 3,13-3,04 (m, 2 H), 3,00-2,93 (m, 1 H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 2,49 (s, 6 H), 2,47-2,42 (m, 1 H), 2,36 (t, J = 16,5 Hz, 1 H), 2,17 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,73 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 850,72 (M+H). Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,2 ml) a una solución de amida (11 mg, 0,013 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,5 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (2,4 g disueltos en 25 ml de agua). La mezcla resultante se extrajo con



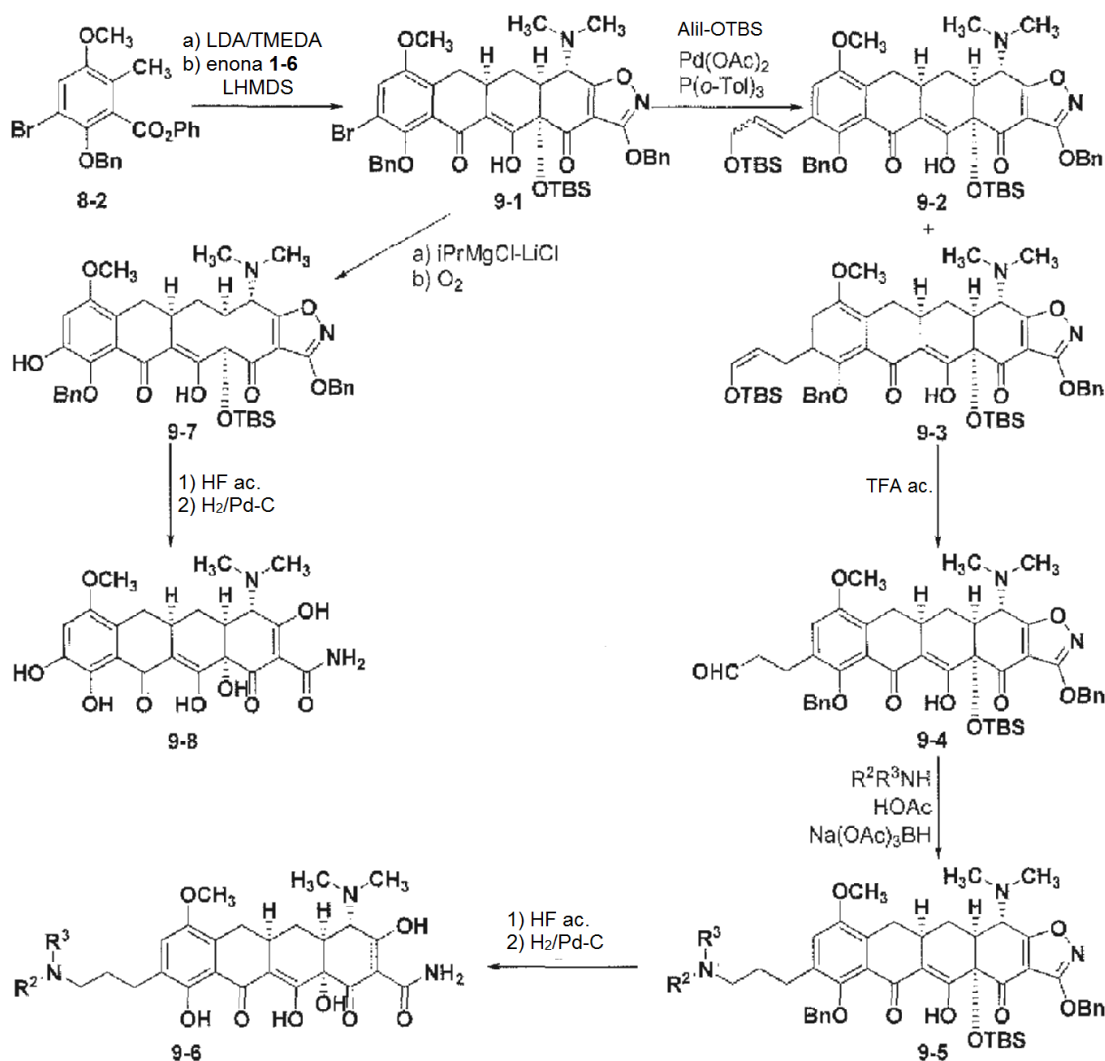
EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl/MeOH (0,5 N, 26  $\mu$ l, 1,0 equiv.). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 3,5 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por a HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 25→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 11,0-12,6 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 187 (3,0 mg, 39% en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,86 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,35-3,30 (m, 1 H), 3,03-2,96 (m, 8 H), 2,23-2,15 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H), 0,99 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 558,38 (M+H).

**Compuesto 188.** El Compuestos 188 se preparó como el Compuesto 187 usando dimetilaminoetilamina en lugar de neopentilamina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,89 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,85-3,82 (m, 2 H), 3,41 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 3,37-3,32 (m, 1 H), 3,04-2,96 (m, 14 H), 2,23-2,15 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 559,44 (M+H).

### Ejemplo de Referencia 9. Compuestos de Fórmula II en los que Y es -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>).

Esquema 9:



(4*a*S, 11*a*R, 12*a*S, 13*S*)-3,7-bis(benciloxi)-8-bromo-4a-(*tert*-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-metoxi-11*a*,12,12*a*,13-tetrahidrotetraceno[2,3-*d*]isoxazol-4,6(4*a*H,11*H*)-diona (9-1). Se añadió gota a gota n-BuLi

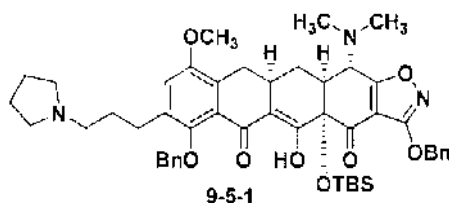
(5,24 ml, 1,6 M/hexanos, 8,38 mmol, 2,0 equiv.) a una solución de diisopropilamina (1,18 ml, 8,38 mmol, 2,0 equiv.) y TMEDA (1,26 ml, 8,38 mmol, 2,0 equiv.) en THF (40 ml) a -78 °C. La solución de reacción se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió mediante una cánula una solución del éster **8-2** (1,79 g, 4,19 mmol, 1,0 equiv.) en THF (20 ml) durante 20 min. La solución de color rojo intenso resultante se agitó a -78 °C durante 20 min y después se enfrió a -100 °C. Una solución de la enona **1-6** (1,62 g, 3,35 mmol, 0,8 equiv.) en THF (20 ml) se añadió a la mezcla de reacción mediante una cánula. La mezcla de reacción se dejó calentar a -30 °C durante 1 h 30 min, se inactivó mediante una mezcla de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml, después 50 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron (sulfato sódico), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (9:1:1 de Hexanos/EtOAc/DCM) para dar el compuesto **9-1** (1,27 g, 46 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,00 (s, 1 H), 7,59-7,57 (m, 2 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,41-7,32 (m, 6 H), 7,26 (s, 1 H), 5,37 (s, 2 H), 5,00, 4,92 (ABc, J = 9,2 Hz, 2 H), 3,98 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,32 (dd, J = 4,9, 15,9 Hz, 1 H), 2,98-2,91 (m, 1 H), 2,58-2,43 (m, 8 H), 2,29 (t, J = 15,9 Hz, 1 H), 2,15 (d, J = 14,0 Hz, 1 H), 0,82 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 815,59, 817,59 (M+H).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-8-((Z)-3-(terc-butildimetilsililoxi)alil)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-metoxi-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH,11H)-diona (9-3).**

Un recipiente de reacción cargado con el bromuro **9-1** (321 mg, 0,394 mmol, 1,0 equiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (17,7 mg, 0,079 mmol, 0,2 equiv.) y P(o-Tol)<sub>3</sub> (36 mg, 0,118 mmol, 0,3 equiv.) se sometió a vacío/enjuagó de nuevo con N<sub>2</sub> varias veces. Después, se añadieron DMF (2 ml), TEA (275 µl, 1,97 mmol, 5,0 equiv.) y alil dimetil-terc-butilsilil éter (168 µl, 0,789 mmol, 2,0 equiv.) en una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después, la reacción se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió a ta, se diluyó con MeCN y se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 90→100 % de B durante 7 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se concentraron para proporcionar el producto deseado **9-3** (que contenía una pequeña cantidad del isómero) (212,9 mg, 60 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,07 (s, 1 H), 7,42-7,34 (m, 4 H), 7,31-7,22 (m, 7 H), 6,87 (s, 1 H), 6,23 (d, J = 6,1 Hz, 1 H), 5,27 (s, 2 H), 4,75, 4,69 (ABc, J = 10,0 Hz, 2 H), 3,92 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,72 (s, 3 H), 3,44-3,14 (m, 3 H), 2,89-2,82 (m, 1 H), 2,48-2,18 (m, 9 H), 2,05 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 0,83 (s, 9 H), 0,73 (s, 9 H), 0,19 (s, 3 H), 0,05 (s, 6 H), 0,04 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 907,87 (M + H).

**3-((4aS,11aR,12aS,13S)-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-metoxi-4,6-dioxo-9,4a, 6,11,11a,12,12a,13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-8-il)propanal (9-4).** Se añadió agua (0,5 ml) a una solución de **9-3** (162,4 mg, 0,179 mmol, 1,0 equiv.). Después, se añadió gota a gota TFA (0,5 ml) a 0 °C. Después, la mezcla de reacción resultante se agitó a ta durante 2 h y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente bicarbonato sódico saturado (8 ml). Después, la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml, después 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto **9-4** se usó directamente para la siguiente etapa.

**Compuesto 199.**



Se añadieron secuencialmente pirrolidina (19 µl, 0,22 mmol, 5,0 equiv.), ácido acético (13 µl, 0,22 mmol, 5,0 equiv.) y triacetoxiborohidruro sódico (28 mg, 0,13 mmol, 3,0 equiv.) a un cuarto del producto anterior **9-4** (0,045 mmol, 1,0 equiv.) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a 23 °C. Después de agitar durante una noche, la mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) y tampón fosfato de pH 7 (10 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante una HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 10→100 % de B durante 10 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,0-7,7 min, se recogieron y se criodesecaron para proporcionar el producto deseado **9-5-1** (16 mg, 42 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 16,12 (s a, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,39-7,30 (m, 6 H), 6,90 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,80, 4,77 (ABc, J = 10,4 Hz, 2 H), 3,99 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,31 (dd, J = 4,9, 15,9 Hz, 1 H), 2,99-2,92 (m, 1 H), 2,70-2,42 (m, 16 H), 2,31 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,14 (d, J = 14,6 Hz, 1 H), 1,88-1,77 (m, 6 H), 0,81 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 848,69 (M+H).

Se añadió HF acuoso (48-50 %, 0,3 ml) a una solución de la amina **9-5-1** (16 mg, 0,019 mmol, 1,0 equiv.) en acetonitrilo (0,6 ml) en un recipiente de reacción de polipropileno a 23 °C. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a 23 °C durante una noche y se vertió en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> acuoso (3,6 g disueltos en 25 ml de agua). La

mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

El producto en bruto anterior se disolvió en MeOH (1,5 ml) y HCl/MeOH (0,5 N, 76 µl, 2,0 equiv.). Se añadió en una porción Pd-C (10 % en peso, 4,3 mg) a 23 °C. El recipiente de reacción se cerró herméticamente y se purificó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de enjuague con gas de hidrógeno (1 atm). Después de agitar a 23 °C durante 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-γ 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 10→35% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones que contenían el producto deseado, eluyendo a 11,6-13,5 min, se recogieron y se criodesecaron para producir el Compuesto 199 (4,8 mg, 40% en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,19 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,69-3,63 (m, 2 H), 3,28-3,21 (m, 3 H), 3,08-2,93 (m, 10 H), 2,77 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,22-2,00 (m, 8 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 556,51 (M+H).

Los Compuestos 200-205 se prepararon de un modo similar al Compuesto 199, usando la amina adecuada NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>.

**Compuesto 200.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,28-3,24 (m, 1 H), 3,09-2,90 (m, 12 H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,21-1,97 (m, 4 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 530,42 (M+H).

**Compuesto 201.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (s, 1 H), 4,73 (dt, J = 4,6, 47,2 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,39 (dt, J = 4,6, 26,6 Hz, 2 H), 3,28-3,23 (m, 1 H), 3,12-2,93 (m, 10 H), 2,78 (t, J = 7,8 Hz, 2 H), 2,21-2,01 (m, 4 H), 1,66-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 548,47 (M+H).

**Compuesto 202.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (s, 1 H), 6,30 (tt, J = 2,8, 54,0 Hz, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,56 (dt, J = 3,2, 15,6 Hz, 2 H), 3,28-3,23 (m, 1 H), 3,17-3,13 (m, 2 H), 3,04-2,93 (m, 8 H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,22-2,02 (m, 4 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 566,49 (M+H).

**Compuesto 203.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (s, 1 H), 4,08 (s, 1 H), 4,04 (c, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,80 (s, 3 H), 3,28-3,23 (m, 1 H), 3,21-3,17 (m, 2 H), 3,04-2,93 (m, 8 H), 2,78 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,20-2,05 (m, 4 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 584,48 (M+H).

**Compuesto 204.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,19 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 3,27-3,08 (m, 5 H), 3,03-2,84 (m, 8 H), 2,84 (s, 3 H), 2,76 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,20-2,05 (m, 4 H), 1,65-1,55 (m, 1 H), 1,32 (t, J = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 544,42 (M+H).

**Compuesto 205.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,18 (s, 1 H), 4,26-4,20 (m, 2 H), 4,08-4,03 (m, 3 H), 3,80 (s, 3 H), 3,28-3,20 (m, 3 H), 3,04-2,93 (m, 8 H), 2,73 (t, J = 7,3 Hz, 2 H), 2,62-2,55 (m, 1 H), 2,44-2,40 (m, 1 H), 2,21-2,18 (m, 1 H), 2,13-2,06 (m, 1 H), 1,92-1,85 (m, 2 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 542,44 (M+H).

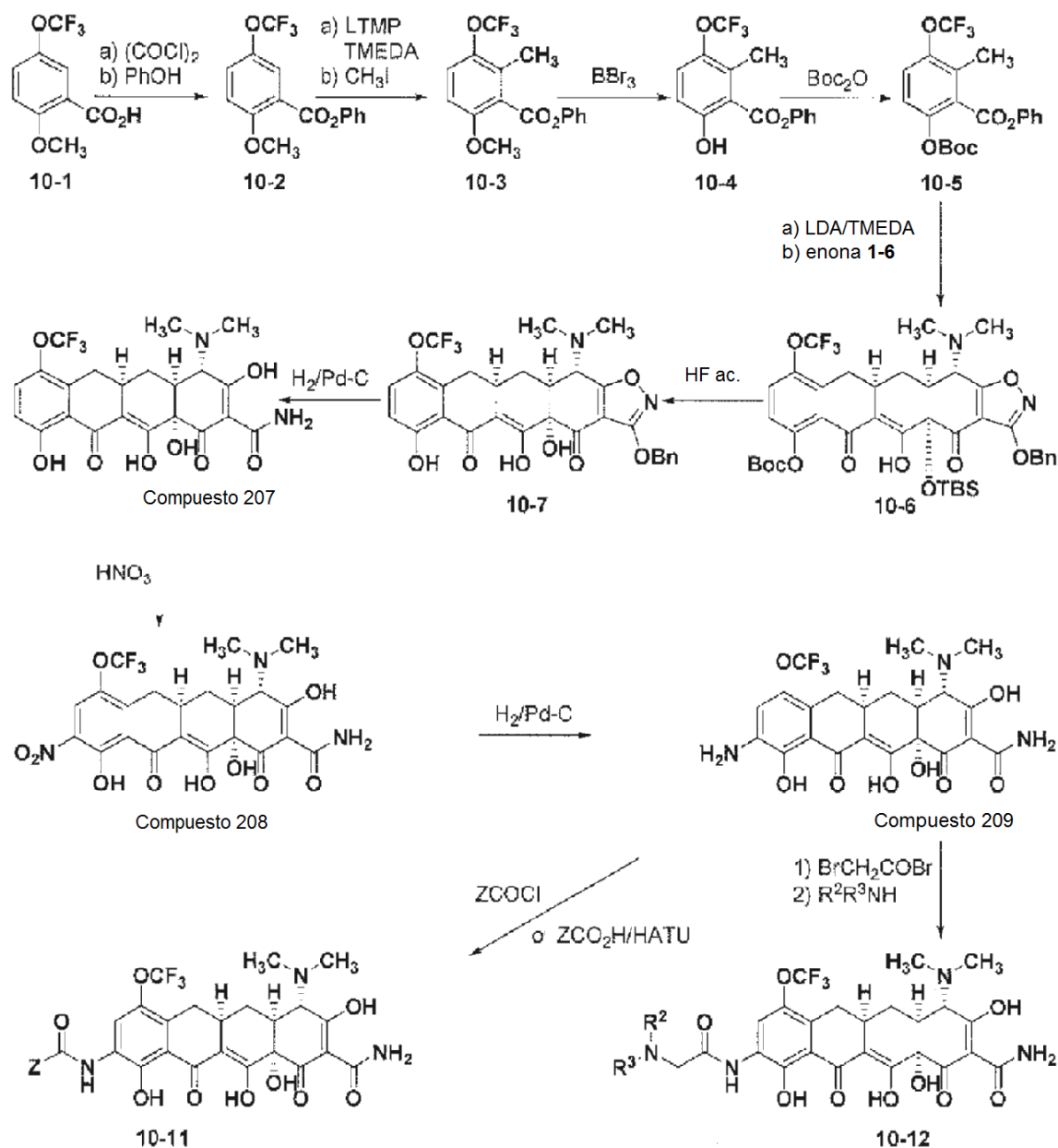
**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5,8-dihidroxi-10-metoxi-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH,11H)-diona (9-7).** Se disolvió **9-1** (46 mg, 0,056 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml). Se añadió gota a gota reactivo Turbo Grignard (cloruro de isopropilmagnesio con cloruro de litio, 1,2 M, 113 µl, 0,135 mmol) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta -20 °C y se agitó durante 1 h. Después, se pasó oxígeno a través de la mezcla de reacción lentamente durante 30 min. Después, la reacción se interrumpió añadiendo 5 ml de solución de cloruro de amonio, después de la adición de acetato de etilo. La mezcla se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml) y se concentró para dar **9-7** en bruto, que se purificó por HPLC en una columna Sunfire para producir 4,0 mg de un sólido de color amarillo.

**Compuesto 206.** Se añadió HF acuoso (0,3 ml, 48-50 %) a una solución en CH<sub>3</sub>CN (1,0 ml) de **9-7** en un vial de plástico a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa (10 ml) de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (2 g). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el intermedio en bruto.

Se añadió Pd al 10 %-C (20 mg) a una solución en dioxano/MeOH (2 ml, 1:1) del intermedio en bruto anterior. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) a 25 °C durante 2 h y se filtró a través de una capa de Celite. El filtrado se concentró para dar el producto en bruto 144 mg. El producto en bruto se purificó por HPLC en una columna Polymerx™ 10 µ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros, disolvente A: HCl 0,05 N, disolvente B: CH<sub>3</sub>CN, muestra en 2,0 ml (HCl 0,05 N), elusión en gradiente con 0→70% de B durante 15 min, recogida de fracción dirigida a masas] para producir el Compuesto 206 en forma de un sólido de color amarillo (1,64 mg, 6,3 %, 3 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6,82 (s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,17 (dd, J = 15,6, 4,6 Hz, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 3,01 -2,89 (m, 2 H), 2,19-2,11 (m, 1 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,65-1,53 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 461,22 (M+H).

**Ejemplo de Referencia 10. Síntesis de Compuestos de Fórmula III, en la que Y es -NH-C(O)-CH<sub>2</sub>-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, -NH-C(O)-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -NH-C(O)-heterociclilo o -NH-C(O)-carbociclilo.**

Esquema 10:



En el Esquema 10, Z representa -alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -heterociclilo o -carbociclilo. Los Compuestos 207-209 son compuestos de la invención, así como también se usan como intermedios para producir compuestos adicionales de la invención.

**2-Metoxi-5-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (10-2).** A ácido 2-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzoico disponible en el mercado (10-1) (4,73 g, 18,91 mmol, 1 equiv.) en DCM seco a temperatura ambiente se añadió gota a gota DMF anhidra (5 gotas) y cloruro de oxalilo (4,87 ml, 56,71 mmol, 3,0 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h (hasta que cesó el desprendimiento de gas). La solución de reacción se concentró al vacío para producir el cloruro de ácido en bruto en forma de un aceite de color amarillo, que se disolvió de nuevo en DCM seco y se añadió con PhOH (2,67 g, 28,37 mmol, 1,5 equiv.), DIEA 9,88 ml, 56,72 mmol, 3,0 equiv.) y DMAP (0,23 g, 1,88 mmol, 0,1 equiv.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche, se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con DCM (100 ml x 3). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc del 0 % al 5 %/hexanos dio el fenil éster deseado **10-2** en forma de un aceite pálido (6,09 g, cuantitativo): F<sub>r</sub> 0,20 (EtOAc al 10 %/hexanos); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,87 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,36-7,43 (m, 3 H), 7,17-7,30 (m, 3 H), 7,02 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,94 (s, 3 H).

**6-Metoxi-2-metil-3-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (10-3).** Se disolvió 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP) (3,97

ml, 23,38 mmol, 1,2 equiv.) en THF anhidro (50 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota nBuLi (9,35 ml, 2,5 M en hexano, 23,38 mmol, 1,2 equiv.). La solución de color amarillo se agitó a 0 °C durante 10 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina anhidra (TMEDA) (4,38 ml, 29,22 mmol, 1,5 equiv.), seguido de la adición gota a gota del fenil éster **10-2** (6,09 g, 19,50 mmol, en 50 ml de THF anhidro, 1,0 equiv.) durante un periodo de 15 min. La solución de color amarillo intenso-pardo resultante se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió yoduro de metilo (1,82 ml, 29,23 mmol, 1,5 equiv.). La solución de color pardo intenso se agitó de -78 °C a temperatura ambiente durante 2 h y a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron secuencialmente HOAc (6 ml) y agua (100 ml) para interrumpir la reacción. La solución de color naranja brillante se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc (200 ml x 1). El extracto de EtOAc se lavó con HCl acuoso 1 N (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato sódico y se concentró al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc del 0 % al 5 %/hexanos dio el fenil éster deseado **10-3** en forma de un sólido pálido (2,92 g, 46 %): F<sub>r</sub> 0,30 (EtOAc al 10 %/hexanos); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,45 (m, 2 H), 7,20-7,30 (m, 4 H), 6,81 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H).

**6-Hidroxi-2-metil-3-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (10-4)**. Se disolvió el metil éter **10-3** (500 mg, 1,53 mmol, 1 equiv.) en DCM anhidro (10 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (1,60 ml, 1,0 M/DCM, 1,60 mmol, 1,02 equiv.). La solución de color naranja intenso se agitó de -78 °C a -10 °C durante 4 h. La reacción se interrumpió con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el fenol en bruto **10-4** en forma de un aceite de color amarillo (410 mg, 86 %): F<sub>r</sub> 0,55 (EtOAc al 10 %/hexanos); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,86 (s, 1 H), 7,42-7,50 (m, 2 H), 7,30-7,40 (m, 2 H), 7,19 (d, J = 7,9 Hz, 2 H), 6,91 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,64 (s, 3 H).

**6-(terc-Butoxicarbonilo)-2-metil-3-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (10-5)**. Se disolvió el fenol en bruto **10-4** (410 mg, 1,31 mmol, 1 equiv.) en DCM anhidro (10 ml). Se añadieron secuencialmente (Boc)<sub>2</sub>O (430 mg, 1,97 mmol, 1,5 equiv.), DIEA (0,46 ml, 2,64 mmol, 2 equiv.) y DMAP (16 mg, 0,13 mmol, 0,1 equiv.) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, se interrumpió con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (50 ml x 3). Los extractos de DCM combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna ultrarrápida con EtOAc del 0 % al 2 %/hexanos dio el producto deseado **10-5** en forma de un sólido de color blanco (540 mg, cuantitativo): F<sub>r</sub> 0,60 (EtOAc al 10 %/hexanos); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,48 (m, 2 H), 7,38 (d, J = 10,3 Hz, 1 H), 7,22-7,32 (m, 3 H), 7,18 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 1,45 (s, 9 H).

**terc-Butil carbonato de (4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3-(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-4,6-dioxo-10-(trifluorometoxi)-4,4a,6,11,11a,12,12a,13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-7-ilo (10-6)**, A diisopropilamina (0,062 ml, 0,44 mmol, 2,2 equiv.) en THF (5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota nBuLi (0,27 ml, 1,6 M/hexano, 0,44 mmol, 2,2 equiv.). La solución pálida se llevó a 0 °C, se agitó a esa temperatura durante 10 min y se enfrió a -78 °C. Se añadió TMEDA (0,075 ml, 0,50 mmol, 2,5 equiv.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **10-5** (91 mg, 0,22 mmol, 1,1 equiv, en 5 ml de THF) durante un periodo de 10 min. La solución de color rojo intenso resultante se agitó a -78 °C durante 15 min. Se añadió gota a gota la enona **1-6** (97 mg, 0,20 mmol, 1 equiv, en 5 ml de THF) durante un periodo de 2 min. La solución de color amarillo resultante se agitó de -78 °C a -10 °C durante un periodo de 1 h, se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos se combinaron, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. La purificación por HPLC preparativa en una columna C-18 (fase móvil: A-ácido fórmico al 0,1 %/agua, B-ácido fórmico al 0,1 %/acetonitrilo; gradiente: de B al 80 % a B al 100 % durante 10 min) produjo el producto deseado **10-6-1** en forma de un sólido de color amarillo (90 mg, 56 %): F<sub>r</sub> 0,40 (EtOAc al 10 %/hexano); RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,48 (s, 1 H), 7,36 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,29-7,20 (m, 4 H), 6,94 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,81 (d, J = 10,8 Hz, 1 H), 3,15 (dd, J = 16,0, 4,8 Hz, 1 H), 2,94-2,85 (m, 1 H), 2,44-2,31 (m, 9 H), 2,03 (d, J = 14,4 Hz, 1 H), 1,42 (s, 9H), 0,78 (s, 9 H), 0,15 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 801,3 (M + H).

**3-(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5,7-dihidroxi-4,6-dioxo-10-(trifluorometoxi)-4,4a,6,11,11a,12,12a,13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-8-carboxilato de (4aS, 11 aR, 12aS, 13S)-terc-butilo (10-6-2)**. El compuesto del título (**10-6-2**) también se aisló de la preparación de **10-6-1**: EM (IEN) m/z 801,3 (M+H).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3-(benciloxi)-13-(dimetilamino)-4a,5,7-trihidroxi-10-(trifluorometoxi)-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH,11H)-diona (10-7)**. **10-6** (90 mg, 0,11 mmol) se disolvió en acetonitrilo (2 ml). Se añadió HF (1 ml, 40 % en agua). La solución de color amarillo se agitó a ta durante una noche. Después, la solución de reacción se añadió lentamente en K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (4,3 g) en agua (20 ml) con agitación rápida. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el producto en bruto **10-7** en forma de un sólido de color amarillo (76 mg).

**(4S,4aS,5aR,12aS)-4-(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-7-(trifluorometoxi)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 207)**. **10-7** (en bruto, 0,11 mmol, 1 equiv.) se disolvió 1,4-dioxano/metanol (5 ml, 1:4 v/v). Se añadió Pd al 10 %-C (47 mg, 0,022 mmol Pd, 0,2 equiv.). La mezcla se purgó burbujeando hidrógeno a su través durante 5 min y rápidamente se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite y se lavó con

más metanol (2 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa en una columna Polymerx™ produjo el producto deseado, Compuesto 207, en forma de un sólido de color amarillo (72 mg, cuantitativo): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,45 (dd, *J* = 9,2, 0,9 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 3,19-2,96 (m, 9 H), 2,36-2,30 (m 1 H), 2,25-2,20 (m, 1 H), 1,69-1,63 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 499,4 (M+H).

5  
**(4S,4aS,5aR, 12aS)-4-(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-9-nitro-1,11-dioxo-7-(trifluorometoxi)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 208).** El Compuesto 207 (70 mg, 0,14 mmol, 1 equiv.) se disolvió en ácido sulfúrico (4 ml) frío (0 °C). Una solución de HNO<sub>3</sub> en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,42 ml, 0,5 M, 0,21 mmol, preparada antes de su uso mezclando ácido nítrico acuoso al 70 % con ácido sulfúrico concentrado) se añadió gota a gota a 0 °C. La solución de color rojo intenso se agitó a 0 °C durante 1 h. La solución de color amarillo resultante se añadió gota a gota en éter dietílico (200 ml) con agitación rápida. El sólido de color amarillo se recogió, se lavó con más éter dietílico (5 ml x 4) y se secó al vacío para producir el producto en bruto, Compuesto 208, en forma de un sólido de color amarillo, que se usó directamente en la siguiente etapa.

15  
**(4S,4aS,5aR, 12aS)-9-amino-4-(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-7-(trifluorometoxi)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 209).** El Compuesto 208 (0,10 mmol, en bruto) se disolvió en HCl 0,1 N/metanol (5 ml). Se añadió Pd al 10 %-C (54 mg, 0,02 mmol Pd, 0,2 equiv.). La mezcla se purgó burbujeando hidrógeno a su través durante 5 min y rápidamente se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite y se lavó con más metanol (5 ml x 4). El filtrado se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa en una columna Polymerx™ produjo la anilina deseada, Compuesto 209, en forma de un sólido de color pardo (13 mg, 22 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,60 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,21-2,93 (m, 9 H), 2,38-2,32 (m, 1 H), 2,25-2,22 (m, 1 H), 1,69-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 514,1 (M + H).

25 **Compuesto 210.**

El Compuesto 209 (4 mg, 0,0068 mmol, 1 equiv.) se disolvió en acetonitrilo/DMPU (1 ml, 1:3 v/v). Se añadió carbonato sódico (4 mg, 0,04 mmol, 6 equiv.) y bromuro de bromoacetilo/acetonitrilo (0,041 ml, 0,2 M, 0,0082 mmol, 1,2 equiv, preparado antes de su uso disolviendo bromuro de bromoacetilo en acetonitrilo anhidro) a ta. La reacción se agitó a ta durante 10 min. El análisis de CL/EM indicó el consumo completo de la anilina de partida 6. Se añadió azetidina (0,0092 ml, 0,14 mmol, 20 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 1 h. El análisis de CL/EM indicó el consumo completo del bromuro intermedio. Después, la mezcla de reacción se añadió gota a gota en HCl 5 mM/éter dietílico (50 ml) con agitación rápida. El sólido se recogió en un lecho corto de Celite, se lavó con más HCl 5 mM/éter dietílico (5 ml x 4) y se eluyó con HCl 0,1 N/agua (4 ml). Después, el eluyente de color amarillo se inyectó directamente en un sistema de HPLC preparativa equipado con una columna Polymerx™ para purificación. El producto deseado, Compuesto 210, se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de criodesecar (3,2 mg, 2 HCl, 69 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,40 (s, 1 H), 4,30-4,40 (m, 4 H), 4,10-4,23 (m, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 2,90-3,50 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,58-2,70 (m, 1 H), 2,42-2,52 (m, 1 H), 2,28-2,36 (m, 1 H), 2,18-2,25 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 611,3 (M+H).

40 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al Compuesto 210 sustituyendo la amina adecuada (NHR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>).

45 **Compuesto 211.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD); δ 8,45 (s, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 4,11-4,09 (m, 3 H), 3,19-2,93 (m, 9 H), 2,35-2,26 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 1 H), 1,68-1,57 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 653,1 (M+H).

**Compuesto 212.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,39 (s, 1 H), 5,53-5,35 (m, 1 H), 4,58-4,42 (m, 6 H), 4,10 (s, 1 H), 3,15-2,93 (m, 9 H), 2,35-2,25 (m, 1 H), 2,23-2,18 (m, 1 H), 1,37-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 629,1(M+H).

50 **Compuesto 213.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (s, 1 H), 4,11-4,10 (m, 3 H), 3,18-2,96 (m, 11 H), 2,36-2,21 (m, 2 H), 1,75-1,63 (m, 3 H), 1,49-1,43 (m, 2 H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 627,2 (M+H).

**Compuesto 214.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (s, 1 H), 4,14 (s, 3 H), 3,22-3,00 (m, 11 H), 2,39-2,26 (m, 2 H), 1,79-1,77 (m, 2 H), 1,69-1,67 (m, 1 H), 1,46-1,45 (m, 4 H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 641,2(M+H).

55 **Compuesto 215.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 3,21-2,98 (m, 11 H), 2,38-2,31 (m, 2 H), 1,79-1,75 (m, 2 H), 1,69-1,66 (m, 1 H), 1,48-1,39 (m, 6 H), 0,98 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 655,2(M+H).

60 **Compuesto 216.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,43 (s, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,17-2,94 (m, 11 H), 2,35-2,27 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 1,64-1,61 (m, 1 H), 1,10 (m, 9 H); EM (IEN) *m/z* 641,1(M+H).

**Compuesto 217.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,34 (s, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,11-2,87 (m, 11 H), 2,26-2,13 (m, 2 H), 1,60-1,53 (m, 1 H), 1,18-1,05 (m, 1 H), 0,67-0,63 (m, 2 H), 0,37-0,33 (m, 2 H); EM (IEN) *m/z* 625,2(M+H).

65 **Compuesto 218.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,44 (s, 1 H), 4,35-4,20 (m, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,43-3,33 (c, *J* = 7,2

Hz, 2 H), 3,22-2,98 (m, 12 H), 2,37-2,24 (m, 2 H), 2,22-2,09 (m, 1 H), 1,45-1,42 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  613,2(M+H).

5 **Compuesto 219.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,49 (s, 1 H), 7,44 (s, 4 H), 5,06 (s a, 2 H), 4,73 (s a, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,14 (s, 1 H), 3,21-2,98 (m, 9 H), 2,38-2,27 (m, 2 H), 1,70-1,67 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  673,2(M+H).

**Compuesto 220.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,50-3,47 (m, 1 H), 3,18-2,96 (m, 9 H), 2,36-2,22 (m, 2 H), 1,65-1,63 (m, 1 H), 1,38 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  613,2(M+H).

10 **Compuesto 221.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 4,73-4,68 (m, 1 H), 4,45-4,37 (m, 5 H), 4,15 (s, 1 H), 4,14-4,10 (m, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,22-2,92 (m, 9 H), 2,40-2,32 (m, 2 H), 1,70-1,67 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  641,3(M+H).

15 **Compuesto 222.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 4,81 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 4,64 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,45 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 3,39 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 3,09-2,79 (m, 9 H), 2,27-2,09 (m, 2 H), 1,62-1,58 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  617,2(M+H).

20 **Compuesto 223.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 3,32-2,97 (m, 11 H), 2,38-2,27 (m, 2 H), 1,99-1,90 (s, 3 H), 1,74-1,64 (m, 5 H), 1,33 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  653,1 (M + H).

**Compuesto 224.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,10 (c,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 3,10-2,87 (m, 9 H), 2,28-2,15 (m, 2 H), 1,57 -1,46 (m, 1 H), 1,27 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  599,1(M+H).

25 **Compuesto 225.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 4,35-4,20 (m, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,38-2,94 (m, 14 H), 2,35-2,21 (m, 2 H), 1,89-1,79 (m, 2 H), 1,68-1,63 (m, 1 H), 1,09 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  627,1 (M + H).

30 **Compuesto 226.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,61 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2 H), 3,38 (s, 3 H), 3,21 (t,  $J = 4,8$  Hz, 2 H), 3,15-2,86 (m, 9 H), 2,18-2,09 (m, 2 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  629,1(M+H).

**Compuesto 227.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1 H), 5,47-5,32 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,98-3,82 (m, 2 H), 3,48-3,32 (m, 2 H), 3,11-2,87 (m, 9 H), 2,47-2,36 (m, 2 H), 2,34-2,19 (m, 2 H), 1,58-1,50 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  643,1(M+H).

35 **Compuesto 228.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,30 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,94 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,73-7,67 (m, 2 H), 4,17 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,24-2,86 (m, 9 H), 2,25-2,12 (m, 2 H), 1,59-1,49 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  648,1(M+H).

**Compuesto 229.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 8,02 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 6,84 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,28-2,936 (m, 9 H), 2,32-2,19 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  648,1(M+H).

40 **Compuesto 230.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 4,07 (s, 3 H), 3,20-2,94 (m, 11 H), 2,35-2,29 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 1 H), 1,93-1,79 (m, 2 H), 1,78-1,58 (m, 1 H), 1,05 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  613,2 (M+H).

45 **Compuesto 231.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 3,19-2,87 (m, 11 H), 2,38-2,19 (m, 2 H), 1,90-1,61 (m, 6 H), 1,38-1,19 (m, 4 H), 1,15-1,01 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  667,2 (M+H).

**Compuesto 232.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 4,01 (s, 3 H), 3,14-2,73 (m, 11 H), 2,26-2,13 (m, 2 H), 2,03-2,01 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 0,99-0,92 (t,  $J = 6,8$  Hz, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  627,2 (M+H).

50 **Compuesto 233.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1 H), 4,12 (s, 2 H), 4,01 (s, 1 H), 3,56-3,53 (m, 2 H), 3,11-2,73 (m, 11 H), 2,27-2,13 (m, 2 H), 1,89-1,76 (m, 5 H), 1,60-1,57 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  639,2 (M+H).

**Compuesto 234.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,89-3,70 (m, 1 H), 3,11-2,86 (m, 9 H), 2,27-2,02 (m, 6 H), 1,91-1,71 (m, 2 H), 1,60-1,40 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  625,3 (M+H).

55 **Compuesto 235.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 4,12-3,78 (m, 4 H), 3,78-3,44 (m, 4 H), 3,22-2,90 (m, 9 H), 2,38-2,23 (m, 2 H), 1,71-1,61 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  641,1 (M+H).

60 **Compuesto 236.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,42 (s, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,40-3,31 (m, 4 H), 3,21-2,96 (m, 9 H), 2,36-2,23 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 1,40 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  627,2 (M+H).

**Compuesto 237.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 4,11 (s, 3 H), 3,31-2,94 (m, 10 H), 2,40-2,20 (m, 2 H), 2,20-2,00 (m, 2 H), 1,94-1,82 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,48-1,32 (m, 4 H), 1,28-1,16 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  653,3 (M+H).

65 **Compuesto 238.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,41 (s, 1 H), 7,46-7,26 (m, 2 H), 7,25-7,11 (m, 3 H), 4,16 (s, 2 H),

4,01 (s, 1 H), 3,15-2,78 (m, 9 H), 2,26-2,11 (m, 2 H), 1,58-1,49 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  647,0 (M+H).

**Compuesto 239.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,18-2,84 (m, 9 H), 2,90-2,84 (m, 1 H), 2,35-2,22 (m, 2 H), 1,69-1,59 (m, 1 H), 0,95-0,93 (m, 4 H); EM (IEN)  $m/z$  611,4(M+H).

5 **Compuesto 240.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 6,38 (tt,  $J = 60$ , 1,6 Hz, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 3,68 (td,  $J = 7,2$ , 1,6 Hz, 2 H), 3,18-2,90 (m, 9 H), 2,36-2,18 (m, 2 H), 1,69-1,58 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  635,1 (M+H),

10 **Compuesto 241.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 5,56-5,43 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 4,13-3,90 (m, 2 H), 3,58-3,41 (m, 2 H), 3,20-2,90 (m, 9 H), 2,38-2,23 (m, 4 H), 1,71-1,61 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  643,2 (M+H).

15 **Compuesto 242.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,35-8,33 (m, 1 H), 4,22-4,18 (m, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,92-3,87 (m, 1 H), 3,39-3,28 (m, 1 H), 3,09-2,86 (m, 11 H), 2,74-2,60 (m, 2 H), 2,27-2,12 (m, 2 H), 1,71-1,45 (m, 7 H); EM (IEN)  $m/z$  665,2 (M+H).

20 **Compuesto 243.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,08 (s, 2 H), 3,18-2,90 (m, 11 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,38-2,15 (m, 4 H), 2,08-1,80 (m, 3 H), 1,71-1,54 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  639,2 (M+H).

**Compuesto 244.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,38 (s, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,18-2,82 (m, 15 H), 2,32-2,11 (m, 2 H), 1,66-1,52 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  599,1 (M+H).

25 **Compuesto 245.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 4,09 (s, 3 H), 2,90-3,30 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,29-2,37 (m, 1 H), 2,18-2,25 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H), 1,41 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  627,4 (M+H).

**Compuesto 246.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,75-3,85 (m, 2 H), 2,90-3,50 (m, 7 H), 3,03 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H), 2,28-2,37 (m, 1 H), 2,00-2,25 (m, 5 H), 1,58-1,70 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  625,1 (M+H).

30 **Compuesto 263.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,46 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,70-3,61 (m, 1 H), 3,22-2,93 (m, 9 H), 2,38-2,10 (m, 4 H), 1,92-1,80 (m, 2 H), 1,76-1,56 (m, 5 H); EM (IEN)  $m/z$  639,2 (M+H).

35 Los siguientes compuestos se prepararon de un modo similar al Compuesto 210 sustituyendo bromuro de bromoacetilo y una amina ( $\text{NHR}^2\text{R}^3$ ) con un cloruro de ácido (adecuadamente protegido si se necesita) o un ácido carboxílico (adecuadamente protegido si se necesita) y un reactivo de acoplamiento tal como HATU.

**Compuesto 247.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1 H), 7,88 (d,  $J = 7,6$  Hz, 2 H), 7,55-7,45 (m, 3 H), 4,03 (s, 1 H), 3,13-2,88 (m, 9 H), 2,33-2,28 (m, 1 H), 2,19-2,13 (m, 1 H), 1,64-1,53 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  611,4(M+H).

40 **Compuesto 248.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,37 (s, 1 H), 7,50-7,41 (m, 3 H), 7,16 (dd,  $J = 8,0$  Hz, 1,6 Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,86 (s, 3 H), 3,18-2,97 (m, 9 H), 2,37-2,29 (m, 1 H), 2,24-2,20 (m, 1 H), 1,69-1,62 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  648,2 (M+H).

45 **Compuesto 249.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,24 (s, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,12 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,83 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,66 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,12-2,73 (m, 9 H), 2,26 (m, 1 H), 2,16-2,12 (m, 1 H), 1,63-1,52 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  686,1 (M+H).

50 **Compuesto 250.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,29 (s, 1 H), 7,88 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1 H), 7,77 (d,  $J = 4,8$  Hz, 1 H), 7,21 (t,  $J = 4,4$  Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,19-2,96 (m, 9 H), 2,38-2,30 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  624,1(M+H).

55 **Compuesto 251.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,29 (s, 1 H), 7,98 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2 H), 7,44 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,18 (s, 6 H), 3,11-2,87 (m, 9 H), 2,25-2,20 (m, 1 H), 2,16-2,13 (m, 1 H), 1,58-1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  661,1(M+H).

**Compuesto 252.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,25 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,04 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,85 (dd,  $J = 7,2$  Hz, 1,6 Hz, 1 H), 7,70 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 3,20 (s, 6 H), 3,12-2,88 (m, 9 H), 2,26 (m, 1 H), 2,18-2,15 (m, 1 H), 1,58-1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  661,1(M+H).

60 **Compuesto 253.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,26 (s, 1 H), 8,10 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,95 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 7,80 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,65 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 3,26 (s, 6 H), 3,14-2,87 (m, 9 H), 2,29-2,25 (m, 1 H), 2,13-2,10 (m, 1 H), 1,63-1,56 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  661,1(M+H).

65 **Compuesto 254.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,38 (s, 1 H), 9,08-9,04 (m, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 8,22 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 3,22-2,98 (m, 9 H), 2,36 (m, 1 H), 2,13-2,10 (m, 1 H), 1,70-1,63 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  619,0 (M+H).



**Compuesto 255.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,07 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 8,49 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2 H), 8,37 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,22-2,97 (m, 9 H), 2,37 (m, 1 H), 2,29-2,23 (m, 1 H), 1,70-1,63 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  619,0(M+H).

5 **Compuesto 256.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72-8,70 (m, 2 H), 8,23 (d,  $J = 7,2$  Hz, 1 H), 8,06 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 7,65 (dd,  $J = 10,8, 6,8$  Hz, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,19-2,97 (m, 9 H), 2,32-2,25 (m, 1 H), 2,26-2,23 (m, 1 H), 1,67-1,64 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  619,0(M+H).

10 **Compuesto 257.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (s, 1 H), 4,09-4,08 (m, 2 H), 3,45-3,42 (m, 1 H), 3,16-2,93 (m, 10 H), 2,34-2,18 (m, 3 H), 1,95-1,88 (m, 2 H), 1,88-1,60 (m, 4 H); EM (IEN)  $m/z$  625,1 (M+H)

**Compuesto 258.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 5,20 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,19-4,07 (m, 3 H), 3,19-2,92 (m, 12 H), 2,66-2,61 (m, 2 H), 2,33 (m, 1 H), 2,22-2,03 (m, 1 H), 1,66-1,63 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  611,1 (M+H)

15 **Compuesto 259.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,34 (s, 1 H), 4,39 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,76-3,74 (m, 1 H), 3,27-2,93 (m, 12 H), 2,70-2,63 (m, 1 H), 2,34-2,15 (m, 6 H), 1,63-1,60 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  625,1(M+H).

**Compuesto 260.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,36 (s, 1 H), 5,20 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1 H), 4,09-4,07 (m, 1 H), 4,02 (s, 1 H), 3,96-3,73 (m, 1 H), 3,21-2,72 (m, 11 H), 2,59-2,13 (m, 2 H), 1,56-1,54 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  597,1 (M + H).

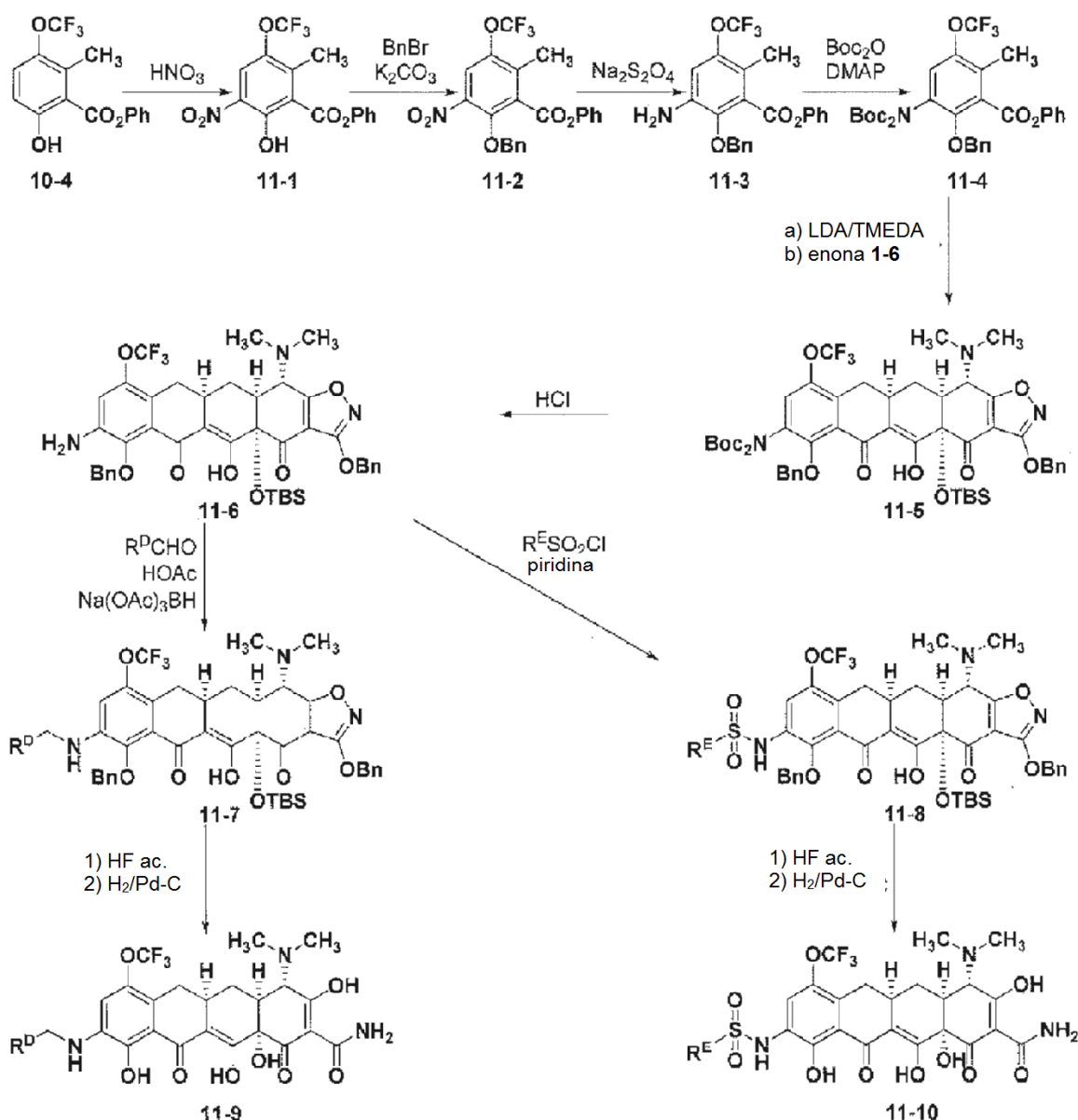
20 **Compuesto 261.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,33 (s, 1 H), 4,57 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,47-3,36 (m, 2 H), 3,18-2,93 (m, 9 H), 2,54-2,52 (m, 1 H), 2,34-2,31 (m,1H), 2,27-2,07 (m, 4 H), 1,63-1,58 (m, 1H); EM (IEN)  $m/z$  611,1 (M + H).

25 **Compuesto 262.** El Compuesto 262 se preparó a partir de **10-6-2** mediante tratamiento con HF acuoso, seguido de hidrogenación de un modo similar al Compuesto 210: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,00 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 2,80-3,50 (m, 9 H), 2,32-2,42 (m, 1 H), 2,19-2,27 (m, 1 H), 1,58-1,70 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  543,3 (M + H).

**Ejemplo de Referencia 11. Síntesis de Compuestos de Fórmula III, en el que Y es  $\text{NR}^2\text{R}^3$ .**

30

Esquema 11:



En el Esquema 11, " $\text{R}^{\text{D}}$ " representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$ ; y " $\text{R}^{\text{E}}$ " representa alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_6$  o fenilo.

##### 5 2-Hidroxi-6-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (11-1).

El Compuesto **10-4** (12,2 mmol) se disolvió en 1,2-dicloroetano (18 ml) y  $\text{H}_2\text{O}$  (18 ml). Se añadió bromuro de tetrabutilamonio (197 mg, 0,61 mmol, 0,05 equiv.), seguido de adición lenta de ácido nítrico (70 %, 1,56 ml, 24,4 mmol, 2,0 equiv.) para mantener la temperatura por debajo de  $25^\circ\text{C}$ . Después de agitar a ta durante 20 h, la mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y capas se separaron. La capa orgánica se lavó adicionalmente con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar el compuesto **11-1** en forma de un sólido de color amarillo, que fue lo suficientemente puro para usar directamente para la siguiente etapa.

**2-(Benciloxi)-6-metil-3-nitro-5-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (11-2)**. **11-1** obtenido anteriormente (12,2 mmol) se disolvió en acetona (25 ml). Se añadieron yoduro potásico (101 mg, 0,61 mmol, 0,05 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,37 g, 24,4 mmol, 2 equiv.) y bromuro de bencilo (1,74 ml, 14,6 mmol, 1,2 equiv.). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 4 h. Después de enfriar a ta, la solución se filtró a través de un lecho de Celite. La torta sólida se lavó adicionalmente con tres porciones de  $\text{EtOAc}$ . La solución orgánica combinada se concentró. El residuo se disolvió en  $\text{EtOAc}$  y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró para dar el compuesto **11-2** en forma de un sólido de color blanquecino, que se usó directamente para la siguiente etapa sin purificación adicional.

**3-Amino-2-(benciloxi)-6metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (11-3)**. **11-2** preparado en la última etapa (12,2 mmol) se disolvió en THF (73 ml). Se añadió una solución de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$  (12,49 g, 61,0 mmol, 5 equiv.) en  $\text{H}_2\text{O}$

(49 ml) a 0 °C. Después de agitar a ta durante 16 h, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación adicional con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 85:15 de hexanos/EtOAc) produjo el compuesto **11-3** en forma de un sólido de color blanquecino (3,45 g): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 - 7,34 (m, 7 H), 7,28 - 7,25 (m, 1 H), 7,14-7,12 (m, 2 H), 6,73 (s, 1 H), 5,01 (s, 2 H), 3,86 (s a, 2 H), 2,29 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 416,3 (M-H), calc. para C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> 416,12.

**2-(Benciloxi)-3-(bis(terc-butoxicarbonil)amino)-6-metil-5-(trifluorometoxi)benzoato de fenilo (11-4).** Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (4,51 g, 20,66 mmol, 2,5 equiv.) y DMAP (50 mg, 0,41 mmol, 0,05 equiv.) a la solución del compuesto **11-3** (3,45 g, 8,26 mmol, 1 equiv.) en DMF anhidra (33 ml). La mezcla resultante se agitó a ta y la reacción se controló por CL-EM. Después de haberse consumido por completo el MP, la reacción se diluyó con EtOAc. La solución se lavó tres veces con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. La purificación adicional con cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 95:5 de hexanos/EtOAc) produjo el compuesto **11-4** en forma de un sólido similar a la cera (4,12 g): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 - 7,31 (m, 7 H), 7,28 - 7,25 (m, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 6,98 (d, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 4,94 (s, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,37 (s, 18 H); EM (IEN) *m/z* 616,4 (M-H), calc. para C<sub>32</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>8</sub> 616,22.

**Intermedio 11-5.** **11-5** se preparó a partir del compuesto **11-4** la enona **1-6** en condiciones similares a las usadas en la preparación del compuesto **2-5** (véase Ejemplo 2). El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, de 95:5 a 85:15 de hexanos/EtOAc) para dar el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,88 (s, 1 H), 7,52 - 7,30 (m, 11 H), 5,35 (s, 2 H), 4,98 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 4,79 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,96 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,26 (dd, *J* = 16,5, 4,9 Hz, 1 H), 3,01 - 2,93 (m, 1 H), 2,60 - 2,40 (m, 9 H), 2,16 - 2,13 (m, 1 H), 1,34 (s, 18 H), 0,81 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 1006,7 (M+H), calc. para C<sub>52</sub>H<sub>63</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>12</sub>Si 1006,41.

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-8-amino-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-(trifluorometoxi)-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH, 11H)-diona (11-6).** **11-6** se preparó a partir de **11-5** en condiciones similares a las usadas en la preparación del compuesto **2-6** (véase Ejemplo 2). La purificación del producto en bruto por cromatografía ultrarrápida (gel de sílice, 85:15 de hexanos/EtOAc) dio el producto deseado en forma de una espuma de color amarillo brillante: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,02 (s, 1 H), 7,52 - 7,26 (m, 10 H), 6,77 (s, 1 H), 5,36 (s, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 3,97 (s a, 3 H), 3,12 (dd, *J* = 16,5, 4,9 Hz, 1 H), 2,98 - 2,88 (m, 1 H), 2,60 - 2,40 (m, 9 H), 2,16 - 2,10 (m, 1 H), 0,83 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 806,5 (M+H), calc. para C<sub>42</sub>H<sub>47</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>Si 806,30.

**Compuesto 264.** El Compuesto 264 se preparó mediante el compuesto 11-6 y propionaldehído por procedimientos similares a los usados en la preparación del Compuesto 180. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 16,95 - 18,25 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,36 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,36 - 3,25 (m, 2 H), 3,20 - 2,90 (m, 9 H), 2,39 - 2,21 (m, 2 H), 1,78 - 1,58 (m, 3 H), 1,04 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 556,4 (M+H), calc. para C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 556,18.

**Compuesto 265.** El Compuesto 265 se preparó a partir de **11-6** e isovaleraldehído por procedimientos similares a los usados en la preparación del Compuesto 180. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 μ, RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 15→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 16,75 - 18,30 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,32 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 3,48 - 3,30 (m, 2 H), 3,20 - 2,90 (m, 9 H), 2,38 - 2,21 (m, 2 H), 1,80 - 1,58 (m, 4 H), 0,98 (d, *J* = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 584,4 (M+H), calc. para C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub> 584,21.

**Compuesto 266.** El Compuesto 266 se preparó a partir de **11-6** y cloruro de etanosulfonilo por procedimientos similares a los usados en la preparación del Compuesto 153. El producto en bruto se purificó por HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10μ RP-γ 100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 20→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 11,10 - 12,00 min, se recogieron y se criodesecaron para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,62 (s, 1 H), 4,09 (s, 1 H), 3,18 - 2,85 (m, 11 H), 2,36 - 2,19 (m, 2 H), 1,69 - 1,59 (m, 1 H), 1,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 606,3 (M+H), calc. para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 606,13.

**Compuesto 267.** El Compuesto 267 se preparó a partir del compuesto **11-6** y cloruro de isobutanosulfonilo por procedimientos similares a los usados en la preparación del Compuesto 153. El producto en bruto se purificó por

HPLC en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymer<sup>TM</sup> 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100 R [30 x 21,20 mm, 10 micrómetros; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 20→60% de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 13,40 - 14,50 min, se recogieron y se criodesecharon para dar el producto en forma de un sólido de color amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,61 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,18 - 2,90 (m, 11 H), 2,28 - 2,18 (m, 3 H), 1,69 - 1,59 (m, 1 H), 1,05 (d, *J* = 6,8 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 634,4 (M+H), calc. para C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>10</sub>S 634,16.

5

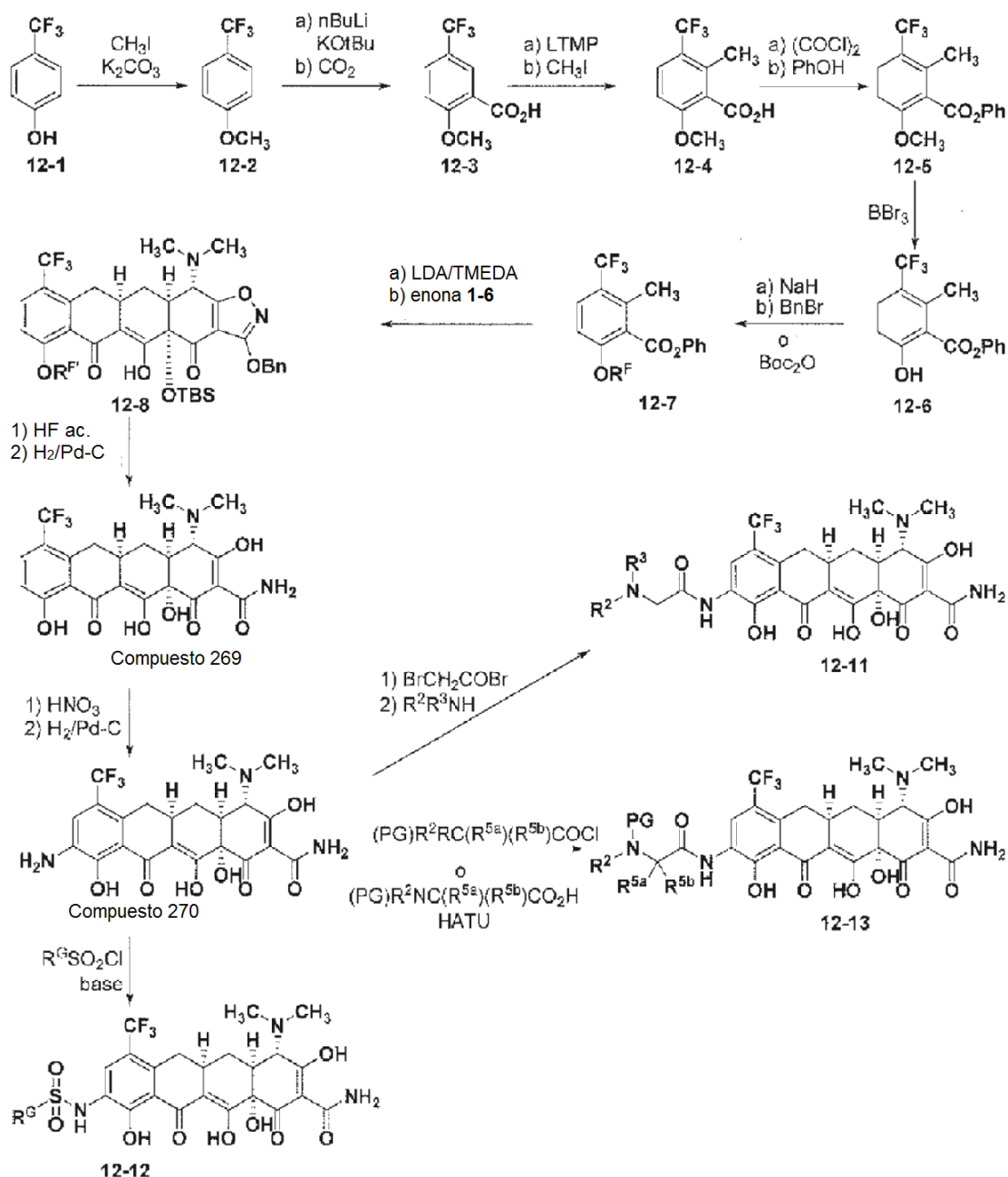
**Compuesto 268.** El Compuesto 268 se preparó a partir del compuesto 11-6 y cloruro de bencenosulfonilo por procedimientos similares a los usados en la preparación del Compuesto 153. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,58-7,56 (m, 1 H), 7,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 4,14 (s, 1 H), 3,12-2,90 (m, 9 H), 2,29-2,12 (m, 2 H), 1,65-1,53 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 654,1 (M + H).

10

**Ejemplo 12. Síntesis de Compuestos de Fórmula IV.**

15

Esquema 12:



En el Esquema 12, "PG" representa un grupo protector; "R<sup>F</sup>" representa bencilo o BOC; "R<sup>F</sup>" representa bencilo o

hidrógeno; y R<sup>G</sup> representa heterociclilo opcionalmente sustituido.

**1-metoxi-4-(trifluorometil)benceno (12-2).** A una solución en aceto de 4-(trifluorometil)fenol (**12-1**, 125 g, 0,71 mol) se añadió carbonato potásico (137 g, 0,99 mol, 1,4 equiv.) y Mel (125 ml, 1,99 mol, 2,8 equiv.). La reacción se agitó a 25 °C durante una noche y se concentró. La mezcla resultante se diluyó con 500 ml de H<sub>2</sub>O y se extrajo con t-butilmetil éter. Los extractos combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 110 g de **12-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H). **ácido 2-metoxi-5-(trifluorometil)benzoico (12-3).** Se añadieron nBuLi (276 ml, 2,5 M, 0,69 mol, 1,1 equiv.) y KOtBu (77 g, 0,69 mol, 1,1 equiv.) a una solución en THF (1 l) de **12-2** en bruto (110 g) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 4 h. Se burbujeó CO<sub>2</sub> seco en la solución a -78 °C durante 1 h. La reacción se dejó calentar a 25 °C durante 0,5 h. Se añadieron NaOH (6 N, 300 ml) y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción resultante. La mezcla se extrajo con t-butilmetil éter (400 ml x 2). La capa acuosa se acidificó con HCl (6N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc (300 ml x 4). Los extractos de EtOAc combinados se concentraron y se disolvieron de nuevo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La solución se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró a través de una capa de Celite y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (1:1 de EP/EtOAc) produjo 82 g del compuesto **12-3** (53 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,13 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 221,0 (M + H).

**Ácido 6-metoxi-2-metil-3-(trifluorometil)benzoico (12-4).** A una solución en THF de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (312 ml, 1,85 mol, 5 equiv.) se añadió nBuLi (740 ml, 2,5 M, 1,85 mol, 5 equiv.). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. A la reacción se añadió una solución en THF (800 ml) de **12-3** en bruto (82 g, 0,37 mol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 4 h. La reacción se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota a una solución en THF (200 ml) de Mel (200 ml, 3,73 mol, 10 equiv.) a -78 °C. La reacción se dejó calentar a 25 °C durante 1 h. La reacción se interrumpió con HCl (6 N) y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC. Esto produjo 45 g del compuesto **12-4** (52 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,64 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,81 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 235,1 (M+H).

**6-Metoxi-2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de fenilo (12-5).** Se añadió cloruro de oxalilo (66 ml, 0,77 mol, 4 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml, anhidro) del compuesto **12-4** (45 g, 0,192 mol). Se añadió DMF (0,5 ml) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró. El sólido resultante se disolvió de nuevo en 500 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añadieron fenol (36,1 g, 0,38 mol, 2 equiv.), DMAP (4,6 g, 38 mmol, 0,2 equiv.) y trietilamina (105 ml, 0,77 mol, 4 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar 52,0 g de **12-5** en bruto: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65-7,75 (m, 1 H), 7,40-7,50 (m, 3 H), 7,20-7,35 (m, 2 H), 6,85-6,90 (m, 1 H), 3,95 (s, 3 H), 2,54 (s, 3 H). **6-Hidroxi-2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de fenilo (12-6).** Se añadió BBr<sub>3</sub> (95 g, 0,38 mol, 2 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 ml) de **12-5** en bruto (52,0 g) a -78 °C. La reacción se agitó de -78 °C a 25 °C durante 1,5 h, se interrumpió con NaHCO<sub>3</sub> saturado y se concentró. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 51 g de **12-6** en bruto.

**6-(Benciloxi)-2-metil-3-(trifluorometil)benzoato de fenilo (12-7-1).** Se añadió NaH (466 mg, 60 % en aceite, 11,6 mmol, 1,2 equiv.) a una solución en DMF (30 ml) de **12-6** en bruto (3 g). La reacción se agitó a 25 °C durante 0,5 h. A la reacción resultante se añadió BnBr (1,6 ml, 13,6 mmol, 1,4 equiv.) y se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla resultante se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con NaOH (1 N), H<sub>2</sub>O y salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (40:1 de hexanos/EtOAc) produjo 3,0 g del compuesto **12-7-1** (81 %, 2 etapas) en forma de un sólido de color amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60-7,70 (m, 1 H), 7,15-50 (m, 8 H), 7,03-7,10 (m, 2 H), 6,85-6,95 (m, 1 H), 5,19 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H).

**6-(terc-Butoxicarboniloxi)-2-metil 3-(trifluorometil)benzoato de fenilo (12-7-2).**

Se añadieron Boc<sub>2</sub>O (82,8 g, 0,38 mol, 2 equiv.), DMAP (4,6 g, 38 mmol, 0,2 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 ml) de **12-6** en bruto (51 g). La reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla resultante se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar el producto en bruto. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30:1 de EP/EtOAc) produjo 40,0 g del compuesto **12-7-2** (53 %, 2 etapas) en forma de un sólido de color blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,76 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,30-7,24 (m, 4 H), 2,58 (s, 3 H), 1,46 (s, 9 H); EM (IEN) m/z 397,2 (M+H).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-10-(trifluorometil)-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH,11H)-diona (12-8-1).** Una solución en THF (3 ml) de **12-7-1** (100 mg, 0,26 mmol, 1,5 equiv.) y la enona **1-6** (84 mg, 0,17 mmol) se añadió a TMEDA (0,23 ml, 1,56 mmol, 9,2 equiv.) a -78 °C. Se añadió LDA (2,2 ml, suspensión al 10 % en peso, 1,5 mmol, 8,8 equiv.) a la reacción a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a 25 °C durante 1 h, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y

se concentraron para producir el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 80→100 % de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 7,8-9,2 min, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a 25 °C para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar 35 mg de **12-8-1** puro (26 %).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3-(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5,7-dihidroxi-10-(trifluorometil)-11a,12,12a,13-tetrahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-4,6(4aH,11H)-diona (12-8-2)**. Una solución en THF (3 ml) de **12-7-2** (500 mg, 1,26 mmol, 3 equiv.) y enona (203 mg, 0,42 mmol) se añadió a TMEDA (0,75 ml, 3,78 mmol, 30 equiv.) a -78 °C. Se añadió LDA (2,52 ml, 1 M, 2,52 mmol, 6 equiv.) a la reacción a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a 25 °C durante 1 h, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir el producto en bruto. Se realizó purificación por HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD y se criodeseccó para dar 247 mg de **12-8-2** puro (75 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 13,95 (s, 1 H), 12,15 (s, 1 H), 7,64 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,34-7,28 (m, 3 H), 6,84 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 3,82 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,31-3,25 (m, 1 H), 3,05-2,90 (m, 1 H), 2,71-2,62 (m, 1 H); 2,43 (s, 8 H), 0,80 (s, 9 H), 0,22 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H); EM (IEN) m/z 785,3 (M+H).

**(4S,4aS,5aR,12aS)-4-(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-7-(trifluorometil)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 269)**. Se añadió HF acuoso (1 ml, 48 %) a una solución en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) de **12-8** (35 mg, 0,045 mmol) en un tubo de polipropileno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (5 g, disuelta en 30 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 35 mg del intermedio en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (10 mg, 10 % en peso) a una solución en HCl/MeOH (0,5 N, 2 ml) del intermedio en bruto anterior (35 mg). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) a 25 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-1 100A [10 µm,

150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→50 % de B durante 7 min, 50→100 % durante 3 min y 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 6,4-8,2 min, se recogieron y se criodeseccaron para producir 6 mg del Compuesto 269 (28 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,76 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,93 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,60-2,48 (m, 1), 2,24-2,17 (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 483,21 (M+H).

Como alternativa, El Compuesto 269 se preparó a partir de **12-8-2**. Se añadió HF acuoso (10 ml, 40 %) a una solución en THF (10 ml) de **12-8-2** (247 mg, 0,43 mmol) en un tubo de polipropileno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante una noche. La mezcla resultante se vertió en una solución acuosa de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (20 g, disuelta en 100 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 250 mg del intermedio en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (150 mg, 10 % en peso) a una solución en HCl/MeOH (0,5 N, 6 ml) del intermedio en bruto anterior (250 mg). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) a 25 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. Se realizó purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-1 100A y se criodeseccó para producir 105 mg del Compuesto 269 (51 % en 2 etapas).

**(4S,4aS,5aR, 12aS)-9-amino-4-(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-7-(trifluorometil)-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuestos 270)**. Una mezcla de HNO<sub>3</sub> (1 µl, 69 %) y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,2 ml) se añadió a una solución en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,5 ml) del Compuesto 269 (6 mg, 0,012 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (20 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó varias veces con más éter dietílico. Después, el lecho de Celite se eluyó con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar el intermedio en bruto.

Se añadió paladio sobre carbono (2 mg, 10 % en peso) a una solución en MeOH (1 ml) del intermedio en bruto anterior. La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de H<sub>2</sub> (globo) a 25 °C durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró para producir el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N;

Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→50 % de B durante 7 min, 50→100 % durante 3 min y 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 10-12 min, se recogieron y se criodesecharon para producir 3 mg del Compuesto 270 puro (49 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,75 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,25-2,92 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,64-2,54 (m, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 498,22 (M+H).

**Compuesto 271.** Se añadió Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhidro (16 mg, 0,15 mmol, 6,3 equiv.) a una solución en DMPU anhidro/acetronitrilo (150 µl/50 µl) del Compuesto 270 (11 mg, 0,024 mmol). Se añadió bromuro de bromoacetilo (2,5 µl, 0,029 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. Se añadió pirrolidina (19 µl, 0,24 mmol, 10 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl (0,5 N en MeOH, 0,7 ml). La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (10 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó varias veces con más éter dietílico. Después, el lecho de Celite se eluyó con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10 µ RP-1 100A [10 µm, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→50% de B durante 30 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecharon para producir 2,0 mg del Compuesto 271 puro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (s, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,84-3,75 (m, 2 H), 3,30-2,90 (m, 5 H), 3,03 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,26-2,00 (m, 5 H), 1,71-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 609,26 (M + H).

Los Compuestos 271-304 se prepararon de un modo similar sustituyendo la amina adecuada NHR<sup>3</sup>R<sup>3</sup>.

**Compuesto 272.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,22-2,90 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,92 (s, 3 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 611,25 (M+H).

**Compuesto 273.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,69 (s, 1 H), 4,25 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,25-2,88 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 3,01 (s, 6 H), 2,95 (s, 3 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 583,23 (M+H). **Compuesto 274.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,70 (s, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 3,23-2,92 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,91-2,84 (m, 1 H), 2,60-2,49 (m, 1 H), 2,27-2,19 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,00-0,92 (m, 4 H); EM (IEN) *m/z* 595,24 (M+H).

**Compuesto 275.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (s, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,22-2,93 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,26-2,10 (m, 3 H), 1,90-1,79 (m, 2 H), 1,78-1,60 (m, 5 H); EM (IEN) *m/z* 623,29 (M+H).

**Compuesto 276.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (s, 1 H), 4,12 (s, 3 H), 3,25-2,94 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,97 (s, 2 H), 2,95 (s, 3 H), 2,60-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,12 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 625,31 (M+H).

**Compuesto 277.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,25-2,92 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,60-2,49 (m, 1 H), 2,26-2,18 (m, 1 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 6 H); EM (IEN) *m/z* 611,28 (M+H).

**Compuesto 278.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,72 (s, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 4,16 (s, 1 H), 3,23-2,93 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,25-2,19 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,20-1,09 (m, 1 H), 0,78-0,73 (m, 1 H), 0,48-0,41 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 609,24 (M+H).

**Compuesto 279.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 (s, 1 H), 4,41-4,34 (m, 2 H), 4,35 (s, 2 H), 4,24-4,17 (m, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,22-2,92 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,59-2,42 (m, 2 H), 2,25-2,18 (m, 1 H), 1,70-1,59 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 595,21 (M+H).

**Compuesto 280.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,71 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,24-2,94 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,80 (s, 3 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,26-2,19 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 569,20 (M+H).

**Compuesto 281.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,68 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,20-2,93 (m, 10 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,25-2,10 (m, 3 H), 1,92-1,85 (m, 2 H), 1,73-1,59 (m, 2 H), 1,45-1,33 (m, 4 H), 1,30-1,16 (m, 1 H); EM (IEN) *m/z* 637,1 (M+H).

**Compuesto 282.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,67 (s, 1 H), 4,30 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 4,19 (d, *J* = 15,6 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,21-2,93 (m, 14 H), 2,56-2,48 (m, 1 H), 2,22-2,19 (m, 1 H), 1,84-1,75 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 1,02 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) *m/z* 611,1 (M+H).

**Compuesto 283.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,66 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,27 (d, *J* = 18,8 Hz, 2 H), 4,10 (s, 1 H),

## ES 2 654 987 T3

3,98-3,94 (m, 1 H), 3,47-3,43 (m, 1 H), 3,18-2,85 (m, 12 H), 2,76-2,71 (m, 2 H), 2,54-2,47 (m, 1 H), 2,23-2,16 (m, 1 H), 1,85-1,53 (m, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  649,1 (M+H).

5 **Compuesto 284.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (s, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,97-3,90 (m, 2 H), 3,12-2,86 (m, 9 H), 2,49-2,42 (m, 1 H), 2,15-2,11 (m, 1 H), 1,57-1,50 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  637,1 (M+H).

10 **Compuesto 285.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (s, 1 H), 5,50 (d,  $J = 52,0$  Hz, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,14 (s, 1 H), 4,04-3,95 (m, 2 H), 3,54-3,47 (m, 2 H), 3,23-2,97 (m, 9 H), 2,60-2,23 (m, 4 H), 1,71-1,62 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  627,0 (M+H).

10 **Compuesto 286.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (s, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,51-3,44 (m, 1 H), 3,19-2,94 (m, 9 H), 2,56-2,49 (m, 1 H), 2,24-2,19 (m, 1 H), 1,68-1,58 (m, 1 H), 1,38 (t,  $J = 6,4$  Hz, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  597,2 (M+H).

15 **Compuesto 287.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,69 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,21-2,94 (m, 11 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,25-2,19 (m, 1 H), 1,85-1,60 (m, 7 H), 1,37-1,22 (m, 3 H), 1,12-1,03 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  651,3 (M+H).

20 **Compuesto 288.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,71 (s, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,14 (s, 1 H), 4,10-3,87 (m, 4 H), 3,65-3,58 (m, 2 H), 3,43-3,36 (m, 2 H), 3,23-2,97 (m, 9 H), 2,60-2,52 (m, 1 H), 2,27-2,23 (m, 1 H), 1,70-1,64 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  625,3 (M+H).

25 **Compuesto 289.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (s, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,19-2,90 (m, 11 H), 2,56-2,45 (m, 1 H), 2,23-2,15 (m, 2 H), 1,92-1,85 (m, 2 H), 1,70-1,65 (m, 5 H), 1,31-1,22 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  637,2 (M+H).

30 **Compuesto 290.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,67 (s, 1 H), 5,45 (d,  $J = 52,0$  Hz, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,00-3,90 (m, 1 H), 3,45-3,37 (m, 1 H), 3,20-2,92 (m, 11 H), 2,53-2,33 (m, 3 H), 2,23-2,15 (m, 1 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  627,2 (M+H).

30 **Compuesto 291.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,58 (s, 1 H), 5,37 (d,  $J = 56,8$  Hz, 1 H), 4,36 (m, 4 H), 4,02 (s, 1 H), 3,17-2,73 (m, 11 H), 2,48-2,41 (m, 1 H), 2,15-2,11 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  613,1 (M+H).

35 **Compuesto 292.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,68 (s, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,21-2,98 (m, 11 H), 2,56-2,48 (m, 1 H), 2,26-2,19 (m, 1 H), 1,82-1,73 (m, 2 H), 1,68-1,49 (m, 1 H), 1,02 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  597,2 (M+H).

40 **Compuesto 293.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,61 (s, 1 H), 4,03 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,80-3,72 (m, 1 H), 3,15-2,87 (m, 9 H), 2,48-2,40 (m, 1 H), 2,37-2,11 (m, 5 H), 1,90-1,81 (m, 2 H), 1,62-1,52 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  609,2 (M+H).

45 **Compuesto 294.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,65 (s, 1 H), 4,10 (s, 3 H), 3,57 (t,  $J = 5,2$  Hz, 2 H), 3,48 (s, 3 H), 3,30-3,25 (m, 2 H), 3,18-2,92 (m, 9 H), 2,55-2,45 (m, 1 H), 2,23-2,15 (m, 1 H), 1,65-1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  613,2 (M+H).

45 **Compuesto 295.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,16 (s, 1 H), 4,33 (d,  $J = 15,6$  Hz, 1 H), 4,21 (d,  $J = 16,4$  Hz, 1 H), 4,11 (s, 1 H), 3,24-2,93 (m, 14 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,40 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  597,0 (M+H).

50 **Compuesto 296.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,57 (s, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,35-3,23 (m, 4 H), 3,13-2,82 (m, 9 H), 2,48-2,39 (s, 1 H), 2,28-2,11 (s, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,29 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6 H); EM (IEN)  $m/z$  611,1 (M+H).

55 **Compuesto 297.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,67 (s, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 3,64-3,61 (m, 2 H), 3,19-2,91 (m, 11 H), 2,56-2,46 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 1 H), 1,97-1,79 (m, 5 H), 1,69-1,50 (m, 2 H); EM (IEN)  $m/z$  623,2 (M+H).

60 **Compuesto 298.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,72 (s, 1 H), 7,42 (s, 4 H), 5,10-5,00 (m, 2 H), 4,73-4,62 (m, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,21-2,90 (m, 9 H), 2,56-1,95 (m, 1 H), 2,25-2,20 (m, 1 H), 1,68-1,58 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  657,1 (M+H).

60 **Compuesto 299.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,68 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,22-2,91 (m, 11 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,26-2,17 (m, 1 H), 1,69-1,58 (m, 1 H), 1,37 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3 H); EM (IEN)  $m/z$  583,1 (M+H).

65 **Compuesto 300.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (s, 1 H), 6,36 (tt,  $J = 53,5, 3,2$  Hz, 1 H), 4,23 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,69 (td,  $J = 15,3, 2,8$  Hz, 2 H), 3,23-2,91 (m, 9 H), 2,58-2,50 (m, 1 H), 2,25-2,19 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM



(IEN)  $m/z$  619,0 (M+H).

**Compuesto 301.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,79 (s, 1 H), 4,32 (s, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 3,37-3,15 (m, 11 H), 2,97-2,89 (m, 1 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 2,47-2,35 (m, 3 H), 2,27-2,18 (m, 1 H), 2,16-2,03 (m, 3 H), 1,90-1,79 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  623,2 (M+H).

**Compuesto 302.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,86 (s, 1 H), 4,90-4,80 (m, 1 H), 4,62-4,50 (m, 5 H), 4,32 (s, 1 H), 4,30-4,20 (m, 1 H), 3,56 (s, 3 H), 3,40-3,12 (m, 9 H), 2,80-2,68 (m, 1 H), 2,48-2,39 (m, 1 H), 1,90-1,79 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  625,2 (M+H).

**Compuesto 303.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,73 (s, 1 H), 4,75 (tt,  $J = 52,0, 4,8$  Hz, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 4,15 (s, 1 H), 3,55 (tt,  $J = 26,8, 4,4$  Hz, 2 H), 3,23-2,87 (m, 9 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 1 H), 1,68-1,64 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  601,1 (M+H).

**Compuesto 304.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,79 (s, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 7,30-7,28 (m, 3 H), 4,71 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,18-2,95 (m, 9 H), 2,60-2,49 (m, 1 H), 2,27-2,18 (m, 1 H), 1,70-1,61 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  631,0 (M+H).

Los Compuestos 307-311 se prepararon de un modo similar al 271 sustituyendo bromuro de bromoacetilo y una amina con un cloruro de ácido (adecuadamente protegido si se necesita) o un ácido carboxílico (adecuadamente protegido si se necesita) y un reactivo de acoplamiento tal como HATU.

**Compuesto 307.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,71 (s, 1 H), 5,32-5,28 (m, 1 H), 4,21-4,17 (m, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 4,07-4,00 (m, 1 H), 3,25-2,92 (m, 10 H), 2,70-2,61 (m, 1 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  581,1 (M+H).

**Compuesto 308.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,54 (s, 1 H), 4,07 (s, 2 H), 3,46-3,38 (m, 1 H), 3,16-2,90 (m, 10 H), 2,53-2,43 (m, 1 H), 2,33-2,15 (m, 2 H), 1,96-1,86 (m, 2 H), 1,77-1,55 (m, 4 H); EM (IEN)  $m/z$  609,1 (M+H).

**Compuesto 309.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,59 (s, 1 H), 5,17-5,12 (m, 1 H), 4,11-3,98 (m, 3 H), 3,13-2,85 (m, 12 H), 2,59-2,42 (m, 3 H), 2,18-2,11 (m, 1 H), 1,61-1,50 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  595,1 (M+H).

**Compuesto 310.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,59 (s, 1 H), 4,62-4,57 (m, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,51-3,36 (m, 2 H), 3,25-2,93 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,62-2,49 (m, 2 H), 2,25-2,08 (m, 4 H), 1,71-1,58 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  595,25 (M+H).

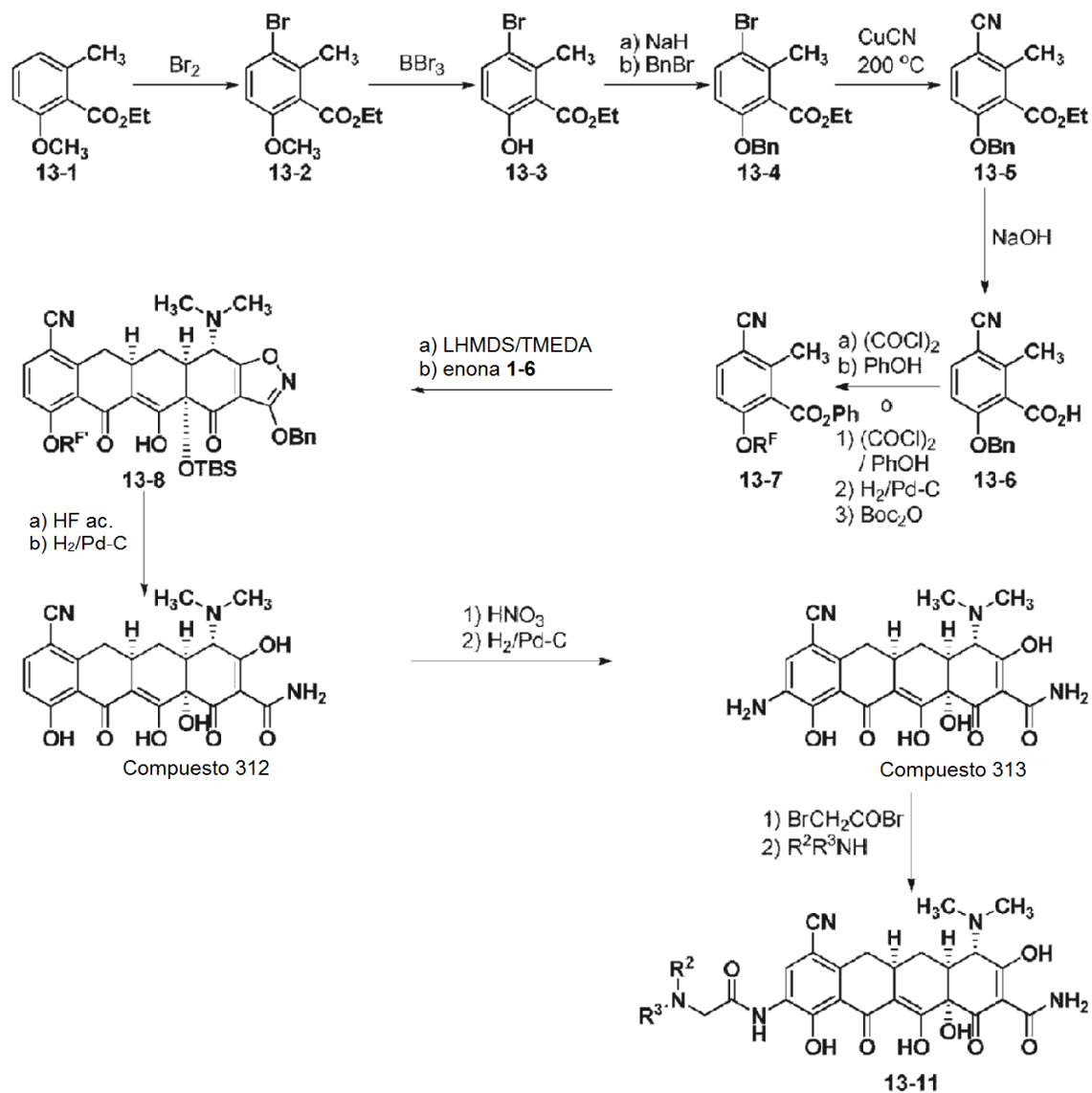
**Compuesto 311.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,61 (s, 1 H), 4,42-4,37 (m, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 3,82-3,75 (m, 2 H), 3,23-2,92 (m, 3 H), 3,04 (s, 3 H), 3,01 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,78-2,62 (m, 1 H), 2,62-2,51 (m, 1 H), 2,32-2,04 (m, 4 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  609,26 (M+H).

**Compuesto 305.** A una solución del Compuesto 270 (15 mg, 0,024 mmol, 1 equiv.) en THF (1 ml) se añadió carbonato sódico (20 mg, 0,19 mmol, 8 equiv.), cloruro de 3-fluorobencenosulfonilo (0,036 mmol, 1,5 equiv.). La reacción se agitó a ta durante 6 h, el análisis de CL/EM indicó el consumo completo de la anilina de partida 12. Después, la mezcla de reacción se añadió gota a gota en HCl 4 N/MeOH (1 ml) a 0 °C con agitación rápida. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por HPLC. El producto deseado, Compuesto 305, se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo después de criodesecar: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,92 (s, 1 H), 7,61-7,50 (m, 3 H), 7,38-7,32 (m, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,19-2,90 (m, 9 H), 2,55-2,45 (m, 1 H), 2,24-2,46 (m, 1 H), 1,68-1,55 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  656,0 (M+H).

**Compuesto 306.** El Compuesto 306 se preparó de un modo similar al Compuesto 305 usando cloruro de 1-metil-1H-pirazol-3-sulfonilo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,82 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,96-2,95 (m, 9 H), 2,59-2,49 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  642,1 (M+H).

### Ejemplo de Referencia 13. Síntesis de Compuestos de Fórmula V

Esquema 13:



En el Esquema 13, "R<sup>F</sup>" representa bencilo o BOC; y "R<sup>H</sup>" representa bencilo o hidrógeno.

5

**3-Bromo-6 metoxi-2-metilbenzoato de etilo (13-2).** A una solución en cloruro de metileno (100 ml) de 2-metoxi-6-metilbenzoato de etilo (**13-1**, 5 g, 25,8 mmol, TCI M1120) se añadió bromo (1,65 ml, 32,2 mmol, 1,25 equiv.) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó de  $0^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h y se interrumpió con una solución de tiosulfato sódico (5 %, 20 ml) y se agitó durante 20 min. La mezcla resultante se extrajo con cloruro de metileno. Los extractos de cloruro de metileno combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para dar 7,2 g de **13-2**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 6,63 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,38 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 2,30 (s, 3 H), 1,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H).

10

**3-Bromo-6-hidroxi-2-metilbenzoato de etilo (13-3).** Se añadió  $\text{BBr}_3$  (31 ml, 1,0 M, 30,96 mmol, 1,2 equiv.) a una solución en cloruro de metileno (100 ml) de **13-2** en bruto (7,2 g) a  $-78^\circ\text{C}$ . La reacción se dejó calentar a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h. La reacción se agitó de  $-78^\circ\text{C}$  a  $25^\circ\text{C}$  durante 2 h, se interrumpió con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se concentró. Se añadieron EtOAc y  $\text{H}_2\text{O}$  a la mezcla de reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para producir 7,1 g de **13-3**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,87 (s a, 1 H), 7,55 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,43 (c,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 2,63 (s, 3 H), 1,42 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H).

15

**6-(Benciloxi)-3-bromo-2-metilbenzoato de etilo (13-4).** A una solución en DMF (50 ml) de **13-3** en bruto (7,1 g) se añadió NaH (1,24 g, 60 % en aceite, 30,96 mmol, 1,2 equiv.) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió BnBr (4,3 ml, 36,1 mmol, 1,4 equiv.) a  $0^\circ\text{C}$ . La reacción se agitó a  $25^\circ\text{C}$  durante 12 h. La reacción se interrumpió con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con  $\text{H}_2\text{O}$ , salmuera, se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (30:1 de

20

25

hexanos/EtOAc) produjo 8,0 g del compuesto **13-4** (89 % en 3 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,25-7,40 (m, 5 H), 6,66 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 5,06 (s, 2 H), 4,36 (c, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 2,32 (s, 3 H), 1,32 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H).

5 **6-(Benciloxi)-3-ciano-2-metilbenzoato de etilo (13-5)**. Se añadió CuCN (770 mg, 8,6 mmol, 3 equiv.) a una solución en DMF (15 ml, anhidro) de **13-4** (1,0 g, 2,87 mmol) en un tubo cerrado herméticamente. La reacción se agitó a 200 °C durante 18 min y se enfrió. La mezcla resultante se inactivó con H<sub>2</sub>O y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con H<sub>2</sub>O, salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10:1 de hexanos/EtOAc) produjo 670 mg del compuesto **13-5** (80 %):  
10 RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,55 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 7,26-7,40 (m, 5 H), 6,83 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,37 (c, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H).

**ácido 6-(benciloxi)-3-ciano-2-metilbenzoico (13-6)**. Se añadió una solución de NaOH (5 ml, 3 N) a una solución en MeOH/THF (5 ml/5 ml) de **13-5** (518 mg, 1,75 mmol) a 55 °C. La reacción se agitó a 55 °C durante 15 h y se concentró. La mezcla resultante se acidificó con HCl (6 N) a pH 1 y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir 530 mg de **13-6** en bruto.

**ácido 6-(benciloxi)-3-ciano-2-metilbenzoico (13-7-1)**. Se añadió cloruro de oxalilo (0,75 ml, 8,75 mmol, 5 equiv.) a una solución en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml, anhidro) de **13-6** en bruto (530 mg). Se añadió DMF (0,1 ml) a la mezcla resultante. La reacción se agitó a 25 °C durante 1 h y se concentró. El sólido resultante se disolvió de nuevo en 5 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro. Se añadieron fenol (330 mg, 3,5 mmol, 2 equiv.), DMAP (213 mg, 1,75 mmol, 1 equiv.) y trietilamina (1,2 ml, 8,75 mmol, 5 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 h y se concentró. Se añadieron EtOAc y H<sub>2</sub>O al residuo. La capa orgánica se lavó con NaOH (1 N), H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (10:1 de hexanos/EtOAc) produjo 400 mg del compuesto **13-7-1** (67 % en 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,65 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 7,25-7,45 (m, 8 H), 7,06 (d, *J* = 10,2 Hz, 2 H), 6,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 5,20 (s, 2 H), 2,61 (s, 3 H).

**6-(terc-Butoxicarboniloxi)-3-ciano-2-metilbenzoato de fenilo (13-7-2)**. A una solución del compuesto **13-7-1** (5 g, 0,014 mol) en 1, 4 dioxano/MeOH (25 ml/25 ml) se añadió Pd/C (1,1 g, 22 %), la mezcla se purgó burbujeando hidrógeno a través durante 5 min y se agitó rápidamente en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a ta durante 2 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite y se lavó con más metanol (2 ml x 3). El filtrado se concentró para producir el intermedio en bruto. Se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (3,3 g, 0,015 mmol, 1,05 equiv.), DMAP (20 mg, cat.) a una solución del intermedio anterior en DCM (100 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h a ta y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto deseado **13-7-2** en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, 62 %, dos etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,77 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H), 7,47 (m, 2 H), 7,33 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H); EM (IEN) *m/z* 354,37 (M + H).

**(4aS, 11aR, 12aS, 13S)-3,7-bis(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-4,6-dioxo-4,4a,6,11,11a,12,12a,13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-10-carbonitrilo (13-8-1)**. Una solución en THF (5 ml) de **13-7-1** (400 mg, 1,17 mmol, 1,5 equiv.) y la enona **1-6** (378 mg, 0,78 mmol) se añadió TMEDA (1,1 ml, 7,02 mmol, 6,0 equiv.) a -78 °C. Se añadió LHMDS (4,7 ml, 1 M, 4,66 mmol, 4,0 equiv.) a la reacción a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a 25 °C durante 1 h, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para producir el producto en bruto. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 µm, 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con HCO<sub>2</sub>H al 0,1 %; volumen de inyección: 4,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 80→100 % de B durante 15 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado, eluyendo a 5,9-7,0 min, se recogieron y se concentraron en un RotaVap a 25 °C para retirar la mayoría del acetonitrilo. La solución en su mayoría acuosa resultante se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron para dar **13-8-1** puro (27 %).

**terc-Butil carbonato de (4aR,11aR,12aS,13S)-3-(benciloxi)-4a-(terc-butildimetilsililoxi)-10-ciano-13-(dimetilamino)-5-hidroxi-4,6-dioxo-4,4a, 6,11,11a,12,12a, 13-octahidrotetraceno[2,3-d]isoxazol-7-ilo (13-8-2)**. A una solución del compuesto **13-7-2** (402 mg, 1,139 mmol, 2 equiv.) y la enona **1-6** (282 mg, 0,58 mmol, 1 equiv.) se añadió TMEDA (0,55 ml, 3,5 mmol, 6 equiv.) a -78 °C. Se añadió LHMDS (3,3 ml, 1 M, 3,3 mmol, 5,6 equiv.) a la mezcla de reacción a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min y se dejó calentar a 25 °C durante 1 h, se interrumpió con NH<sub>4</sub>Cl saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos combinados se secaron con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentraron para producir el producto en bruto, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida para proporcionar el producto **13-8-2** en forma de un sólido de color amarillo (0,14 g, 32 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,41 (s, 1 H), 7,85 (d, *J* = 4,0 Hz, 1 H), 7,63-7,32 (m, 5 H), 7,26-7,20 (m, 1 H), 5,44 (s, 2 H), 4,01 (d, *J* = 10,8 Hz, 1 H), 3,48 (dd, *J* = 16,0 Hz, 4,4 Hz, 1 H), 3,21-3,18 (m, 1 H), 2,94-2,81 (m, 1 H), 2,69-2,63 (m, 1 H), 2,71-2,55 (m, 7 H), 2,26 (d, *J* = 14,4 Hz, 1 H), 1,62 (s, 9 H), 0,93 (s, 9 H), 0,33 (s, 3 H), 0,19 (s, 3 H); EM (IEN) *m/z* 742,37 (M+H).

65 **Compuesto 312**. Se añadió HF acuoso (1 ml, 48 %) a una solución en CH<sub>3</sub>CN (4 ml) de **13-8-1** (35 mg, 0,045 mmol) en un tubo de polipropileno a 25 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla resultante se vertió en una

solución acuosa de  $K_2HPO_4$  (5 g, disuelta en 30 ml de agua). La mezcla se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $Na_2SO_4$ ) y se concentraron para producir 120 mg del intermedio en bruto.

- 5 Se añadió paladio sobre carbono (50 mg, 10 % en peso) a una solución en HCl/MeOH (0,5 N, 2 ml) del intermedio anterior (120 mg). La reacción se purgó con hidrógeno y se agitó en una atmósfera de  $H_2$  (globo) a 25 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP-1 100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $CH_3CN$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→70% de B durante 7 min, 70→100 % durante 3 min y 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 28 mg del Compuesto 312 (30% en 2 etapas): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,76 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 6,97 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,26-2,91 (m, 3), 3,04 (s, 3 H), 2,96 (s, 3 H), 2,71-2,62 (m, 1 H), 2,27-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,62 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  410,22 (M + H). Como alternativa, El Compuesto 312 se preparó a partir de **13-8-2**. El Compuesto **13-8-2** (140 mg, 0,19 mmol) se disolvió en THF (5 ml) y se añadió HF (5 ml, 40 % en agua). La solución de color amarillo resultante se agitó a ta durante una noche. Después, la solución de reacción se añadió lentamente en una solución de  $K_2HPO_4$  (3,1 g) en agua (20 ml) con agitación rápida. La mezcla se extrajo con DCM (10 ml x 3). Los extractos de combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para producir el intermedio en bruto.
- 10
- 15
- 20 A una solución en HCl/MeOH (0,5 N, 5 ml) del intermedio en bruto anterior se añadió Pd/C (30 mg, 20 %). La mezcla se purgó burbujando hidrógeno a su través durante 5 min y rápidamente se agitó en una atmósfera de 1 atm de hidrógeno a ta durante 1 h. El catalizador se retiró por filtración con un lecho corto de Celite y se lavó con más metanol (5 ml x 3). El filtrado se concentró al vacío. La purificación por HPLC preparativa en una columna Polymerx™ produjo el producto deseado, Compuesto 312, en forma de un sólido de color amarillo (56 mg, 68 % dos etapas).
- 25

- Compuesto 313.** Una mezcla de  $HNO_3$  (27  $\mu$ l, 69 %) y  $H_2SO_4$  (0,4 ml) se añadió a una solución en  $H_2SO_4$  (1 ml) del Compuesto 312 (150 mg, 0,34 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (20 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó varias veces con más éter dietílico. Después, el lecho de Celite se eluyó con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida.
- 30

- La mezcla resultante se disolvió de nuevo en MeOH (15 ml). El paladio sobre carbono (20 mg, 10 % en peso) se añadió a la reacción. La mezcla de reacción se agitó en una atmósfera de  $H_2$  a 25 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró a través de un lecho corto de Celite. El filtrado se concentró. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP-1 100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $CH_3CN$ ; volumen de inyección: 4,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→50 % de B durante 7 min, 50→100 % durante 3 min y 100 % durante 5 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 62 mg del Compuesto 313 (40% en 2 etapas): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,58 (s, 1 H), 4,10 (s, 1 H), 3,25-2,93 (m, 3 H), 3,03 (s, 3 H), 2,93 (s, 3 H), 2,75-2,60 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,60 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  455,23 (M+H).
- 35
- 40

- Compuesto 314.** Se añadió  $Na_2CO_3$  anhidro (16 mg, 0,15 mmol, 6,3 equiv.) a una solución en DMPU anhidro/acetonitrilo (150  $\mu$ l/50  $\mu$ l) del Compuesto 313 (11 mg, 0,024 mmol). Se añadió bromuro de bromoacetilo (2,5  $\mu$ l, 0,029 mmol, 1,2 equiv.) a la mezcla. La reacción se agitó a 25 °C durante 10 min. Se añadió pirrolidina (19  $\mu$ l, 0,24 mmol, 10 equiv.) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró y se acidificó con HCl (0,5 N en MeOH, 0,7 ml). La mezcla resultante se añadió gota a gota a éter dietílico en agitación vigorosa (10 ml). La suspensión se filtró a través de un lecho corto de Celite y se lavó varias veces con más éter dietílico. Después, el lecho de Celite se eluyó con MeOH hasta que el eluyente se volvió incoloro. El eluyente de MeOH de color amarillo se recogió y se concentró a presión reducida. Purificación de HPLC preparativa de fase inversa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx™ 10  $\mu$  RP-1 100A [10  $\mu$ m, 150 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min; Disolvente A: HCl 0,05 N; Disolvente B:  $CH_3CN$ ; volumen de inyección: 2,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→50% de B durante 30 min; recogida de fracción dirigida a masas]. Las fracciones con el PM deseado se recogieron y se criodesecaron para producir 4,3 mg de **13-11-1** puro: RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,62 (s, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,84-3,76 (m, 2 H), 3,30-2,92 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,70-2,58 (m, 1 H), 2,30-2,01 (m, 5 H), 1,72-1,61 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  566,27 (M+H).
- 45
- 50
- 55

Los Compuestos 315-333 se prepararon de un modo similar empleando la amina adecuada ( $NHR^2R^3$ ).

- 60 **Compuesto 315.** RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,64 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,30-2,92 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,71-2,58 (m, 1 H), 2,30-2,22 (m, 1 H), 1,73-1,62 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H); EM (IEN)  $m/z$  568,19 (M+H).
- 65 **Compuesto 316.** RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,63 (s, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 4,13 (s, 1 H), 3,30-2,94 (m, 3 H), 3,05 (s, 3 H), 3,02 (s, 6 H), 2,95 (s, 3 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,30-2,23 (m, 1 H), 1,73-1,62 (m, 1 H); EM (IEN)  $m/z$  540,24

(M+H).

5 **Compuesto 317.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,65 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,20-2,92 (m, 5 H), 3,04 (s, 3 H), 2,95 (s, 3 H), 2,71-2,62 (m, 1 H), 2,30-2,22 (m, 1 H), 2,13-2,24 (m, 1 H), 1,73-1,63 (m, 1 H), 1,08 (d, J = 6,7 Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 568,21 (M+H).

**Compuesto 318.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 3,20-2,75 (m, 10 H), 2,58-2,52 (m, 1 H), 2,19-2,15 (m, 1 H), 1,62-1,56 (m, 1 H), 0,86-0,80 (m, 4 H); EM (IEN) m/z 552,1 (M+H).

10 **Compuesto 319.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (s, 1 H), 4,05 (s, 1 H), 3,90 (s, 2 H), 3,20-2,85 (m, 11 H), 2,62-2,48 (m, 1 H), 2,19-2,15 (m, 1 H), 1,58-1,53 (m, 1 H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 540,0 (M+H).

15 **Compuesto 320.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,64 (s, 1 H), 4,15 (s, 1 H), 4,11 (s, 2 H), 3,30-2,96 (m, 11 H), 2,72-2,60 (m, 1 H), 2,31-2,28 (m, 1 H), 1,88-1,62 (m, 3 H), 1,06 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 553,9 (M+H).

**Compuesto 321.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,56 (s, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,00 (s, 2 H), 3,15-2,85 (m, 11 H), 2,62-2,55 (m, 1 H), 2,21-2,16 (m, 1 H), 1,80-1,50 (m, 8 H), 1,30-1,10 (m, 4 H); EM (IEN) m/z 608,0 (M+H).

20 **Compuesto 322.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (s, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,89 (s, 1 H), 3,80-3,70 (m, 1 H), 3,18-2,85 (m, 9 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,32-2,10 (m, 5 H), 1,90-1,80 (m, 2 H), 1,67-1,52 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 566,1 (M+H).

25 **Compuesto 323.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,55 (s, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 4,02 (s, 2 H), 3,60-3,50 (m, 1 H), 3,18-2,78 (m, 9 H), 2,60-2,50 (m, 1 H), 2,21-2,14 (m, 1 H), 2,07 (s a, 2 H), 1,76 (s a, 2 H), 1,61 (s a, 5 H); EM (IEN) m/z 580,1 (M+H).

30 **Compuesto 324.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,63 (s, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 4,10 (s, 2 H), 3,25-2,93 (m, 10 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 2,15-2,12 (m, 2 H), 1,96-1,85 (m, 2 H), 1,75-1,65 (m, 2 H), 1,45-1,31 (m, 5 H); EM (IEN) m/z 594,1 (M+H).

**Compuesto 325.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (s, 1 H), 4,29 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,18 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,12 (s, 1 H), 3,28-2,92 (m, 14 H), 2,70-2,58 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,72-1,53 (m, 1 H), 1,38 (t, J = 7,2 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 554,0 (M+H).

35 **Compuesto 326.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,60 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 3,38-3,28 (m, 4 H), 3,25-2,98 (m, 9 H), 2,68-2,58 (m, 1 H), 2,28-2,20 (m, 1 H), 1,71-1,62 (m, 1 H), 1,36 (t, J = 7,2 Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 568,0 (M+H).

40 **Compuesto 327.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,62 (s, 1 H), 4,33 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,21 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 4,14 (s, 1 H), 3,30-2,88 (m, 14 H), 2,70-2,60 (m, 1 H), 2,30-2,22 (m, 1 H), 1,90-1,77 (m, 2 H), 1,75-1,60 (m, 1 H), 1,04 (t, J = 7,6 Hz, 3 H); EM (IEN) m/z 568,0 (M+H).

45 **Compuesto 328.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,51 (s, 1 H), 4,30 (s a, 4 H), 4,15 (dd, J = 9,6, 18,8 Hz, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,30-2,88 (m, 9 H), 2,64-2,50 (m, 2 H), 2,42 (s a, 1 H), 2,24-2,15 (m, 1 H), 1,70-1,50 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 552,0 (M+H).

50 **Compuesto 329.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,57 (s, 1 H), 4,07 (s, 1 H), 4,04 (s, 2 H), 3,46-3,41 (m, 1 H), 3,23-2,82 (m, 9 H), 2,62-2,55 (m, 1 H), 2,25-2,20 (m, 1 H), 1,65-1,52 (m, 1 H), 1,35 (d, J = 6,4 Hz, 6 H); EM (IEN) m/z 554,0 (M+H).

**Compuesto 330.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,54 (s, 1 H), 5,50-5,38 (m, 1 H), 4,35 (s a, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 4,00-3,71 (m, 2 H), 3,50-3,28 (m, 2 H), 3,29-2,82 (m, 9 H), 2,60-2,24 (m, 4 H), 1,66-1,50 (m, 1 H); EM (IEN) m/z 584,0 (M+H).

#### 55 **Ejemplo 14. Actividad antibacteriana.**

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

#### 60 Ensayo de concentración mínima inhibitoria (CMI)

60 Las CIM se determinaron de acuerdo con las directrices del Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) (por ejemplo, CLSI. Estándares de rendimiento para pruebas de susceptibilidad antimicrobiana; decimonoveno suplemento de información. Documento documento de CLSI M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, EE.UU., 2009). En resumen, las cepas bacterianas congeladas se descongelaron y se subcultivaron en caldo de Mueller Hinton (MHB) u otros medios apropiados (*Streptococcus* requiere sangre y *Haemophilus* requiere hemina y NAD). Después de la incubación durante la noche, las cepas se subcultivaron en

5 agar de Mueller Hinton y se incubaron de nuevo durante la noche. Se observaron colonias para determinar la morfología de colonias y la falta de contaminación. Las colonias aisladas se seleccionaron para preparar un inóculo de partida equivalente a un patrón de 0,5 McFarland. El inóculo de partida se diluyó 1:125 usando MHB para uso posterior. Los compuestos de prueba se prepararon mediante dilución en agua estéril hasta una concentración final de 5,128 mg/ml. Los antibióticos (almacenados congelados, descongelados y utilizados dentro de las 3 horas posteriores a la descongelación) y los compuestos se diluyeron adicionalmente hasta las concentraciones de trabajo deseadas.

10 Los ensayos se realizaron como se indica a continuación. Se añadieron cincuenta µl de MHB a los pocillos 2 - 12 de una placa de 96 pocillos. Se añadieron cien µl de antibióticos diluidos apropiadamente al pocillo 1. Se retiraron cincuenta µl del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2 y los contenidos del pocillo 2 se mezclaron pipeteando hacia arriba y hacia abajo cinco veces. Se retiraron cincuenta µl de la mezcla del pocillo 2 y se añadieron al pocillo 3 y se mezclaron como se ha indicado anteriormente. Se continuaron las diluciones en serie de la misma manera hasta el pocillo 12. Se retiraron cincuenta µl del pocillo 12 de modo que todos contuvieran 50 µl. A continuación se añadieron cincuenta µl del inóculo de trabajo a todos los pocillos de ensayo. Se preparó un pocillo de control del crecimiento añadiendo 50 µl de inóculo de trabajo y 50 µl de MHB a un pocillo vacío. A continuación, las placas se incubaron a 37 °C durante la noche, se retiraron de la incubadora y cada pocillo se leyó en un espejo de lectura de placas. Se registró la concentración más baja (CMI) del compuesto de prueba que inhibía el crecimiento de las bacterias.

20 **Ejemplo:**

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

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

Interpretación: CMI= 2 µg/ml

25 Protocolo para determinar la concentración del inóculo (recuento viable)

30 Se pipetearon noventa µl de NaCl estéril al 0,9 % en los pocillos 2 - 6 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se pipetearon cincuenta µl del inóculo en el pocillo 1. Se retiraron diez µl del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2, seguido de mezcla. Se extrajeron diez µl del pocillo dos y se mezclaron con los contenidos del pocillo 3 y así sucesivamente creando diluciones en serie hasta el pocillo 6. Se retiraron diez µl de cada pocillo y se colocaron en una placa de agar apropiada. La placa se introdujo en un incubador durante la noche. Se contaron las colonias en las manchas que contenían colonias distintas. El recuento viable se calculó multiplicando el número de colonias por el factor de dilución.

Mancha del pocillo	1	2	3	4	5	6
Factor de dilución	10 <sup>2</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>4</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>7</sup>

35 Cepas bacterianas

40 Se examinaron quince cepas bacterianas, enumeradas a continuación, en ensayos de concentración mínima inhibitoria (CMI).

ID	Organismo	Fuente	Resistencia	Comentarios	Rx Gram
SA100	<i>S. aureus</i>	ATCC 13709	MSSA	Cepa Smith	positiva
SA101	<i>S. aureus</i>	ATCC 29213	MSSA	control	positiva
SA158	<i>S. aureus</i>	MR, SK75	tetK (eflujo)		positiva
SA161	<i>S. aureus</i>	Micromyx, LLC	protección ribosómica tet(M)		positiva
EF103	<i>E. faecalis</i>	ATCC 29212	tet-I/R	control	positiva
EF159	<i>E. faecalis</i>	MR, DS160	tet(M) (prot. rib.)	cip-R, ery-I	positiva
SP106	<i>S. pneumoniae</i>	ATCC 49619	p	control	positiva

ES 2 654 987 T3

SP160	<i>S. pneumoniae</i>	MR, 54	tet(M) (prot. rib.)	pen-R, ery-R	positiva
EC107	<i>E. coli</i>	ATCC 25922	p	control	negativo
EC155	<i>E. coli</i>	MR, 10	tet(A) (eflujo)		negativo
KP109	<i>K. pneumoniae</i>	ATCC 13883	p		negativo
KP153	<i>K pneumoniae</i>	MR, 1	tet(A) (eflujo)	cip-R, gen-R	negativo
EC108	<i>E. cloacae</i>	ATCC 13047	wt		negativo
AB110	<i>A. baumannii</i>	ATCC 19606	wt		negativo
PA111	<i>P. aeruginosa</i>	ATCC 27853	wt	control	negativo

MSSA = *S. aureus* sensible a meticilina

wt= salvaje

ATCC = Colección Americana de Cultivos Tipo

MR = Marilyn Roberts, University of Washington

tet = tetraciclina

tet-I/R = mecanismo de resistencia/intermedia a tetraciclinas no especificado

cip = ciprofloxacino

R = resistente

gen = gentamicina

ery = eritromicina

pen = penicilina

Resultados

5 Los valores de concentración mínima de inhibición (MIC) para los compuestos de la invención se proporcionan en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Valores de la CMI para Compuestos de la invención en comparación con sanciclina, minociclina y tigeclina. A = menor que o igual a la CMI más baja entre los tres compuestos de control; B = mayor que la CMI más baja entre los tres compuestos de control, pero menor que la CMI más alta entre los tres compuestos de control; C = mayor que la CMI de los tres compuestos de control.

Comp	SA101	SA100	SA161 MRSA, tetM	SA158 tetK	EF103	EF159	SP106	SP160	EC107	EC155	AB110	PA111	EC108	KP109	KP153
	29213	13709	tetM	tetM	29212	tetM	49619	tetM	25922	tetA	19606	27853	13047	13883	tetA
100	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	B	B
101	B	B	A	B	B	B	A	B	B	B	C	B	B	B	B
102	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	A	B	B	B
103	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
104	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
105	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
106	A	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B
107	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	B	B	B	B
108	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
109	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B
110	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
111	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
112	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B
113	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
114	B	A	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	B	B	B
115	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	B	C	B	B	B
116	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
117	C	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
118	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
119	C	C	C	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
120	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	A	B	B	B
121	B	B	B	C	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C



122	C	B	B	B	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
123	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
124	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
125	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
126	B	A	B	B	B	A	A	B	A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B
127	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
128	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
129	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
130	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
131	B	B	B	B	B	A	B	B	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
132	B	B	B	B	B	A	B	B	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
133	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
134	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
135	B	B	B	B	B	A	B	B	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
136	B	B	B	B	B	A	B	B	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
137	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
138	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
139	B	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
140	C	C	C	C	C	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
141	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
142	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
143	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
144	C	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
145	B	B	B	B	A	A	B	B	A	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

146	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	B	A	B	B	B
147	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	A	B	A	B	B	B
148	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B	B
149	C	C	B	B	C	B	B	C	C	B	B	B	C	C	B	B	B	B
150	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B
151	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B	B
152	B	B	B	B	A	B	B	A	A	B	B	B	C	C	B	B	B	B
153	B	B	B	B	C	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
154	A	A	A	A	A	B	A	A	B	B	B	C	C	C	B	B	C	C
155	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
156	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
157	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C
158	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
159	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
160	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
161	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
162	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
163	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
164	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
165	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
166	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	C	C
167	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
168	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
169	B	A	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	B	B	C	C
170	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C

171	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
172	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
173	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
174	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
175	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C
176	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
177	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
178	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
179	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
180	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
181	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
182	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
183	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
184	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
185	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
186	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
187	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C
188	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
189	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
190	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
191	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
192	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
193	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
194	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
195	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C



220	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B	A	B	B	B	B
221	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	C	B	B	C
222	B	B	C	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C
223	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
224	A	A	B	B	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B
225	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
226	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
227	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C
228	C	C	C	C	C	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C
229	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
230	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B	C	B	B	B
231	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C	B	B	B
232	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
233	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
234	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	B	B	B
235	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
236	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
237	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B
238	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
239	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	B	B	C
240	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C
241	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C
242	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B
243	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B
244	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B	B	A	B	B	NE

245	B	B	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
246	B	B	B	B	A	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
247	B	B	A	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
248	B	B	A	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
249	B	C	B	B	C	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
250	B	B	A	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
251	B	A	A	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
252	B	B	A	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
253	B	B	B	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
254	B	B	B	C	B	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
255	C	B	B	C	B	B	C	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
256	B	B	B	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
257	B	A	B	B	A	A	A	A	B	B	C	B	B	B	B	B	B	
258	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	A	B	B	B	B	B	B	
259	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	C	B	B	B	B	B	
260	B	A	B	B	A	A	A	B	B	B	C	A	B	B	B	B	B	
261	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	B	B	B	B	B	B	
262	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
263	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	C	B	B	B	B	B	
264	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
265	C	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	
266	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	C	
267	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	
268	C	C	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	

269	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	B	B	B
270	A	A	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B
271	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	C	B	B	B
272	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	C	B	B	B
273	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	C	B	B	B
274	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	C
275	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	C	C	C	B	B	B
276	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	C	C	B	B	B
277	C	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	B	B	B	B	B
278	C	C	B	B	C	B	A	A	B	B	C	C	C	B	B	B
279	B	B	B	B	B	A	A	A	B	B	C	C	C	B	B	B
280	C	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	B	B	C
281	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	B	B	B
282	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	B
283	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	C	B	B	B
284	C	B	B	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C
285	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	C
286	A	A	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
287	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	C	C	C	B	B	B
288	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C
289	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	B	B	B
290	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	C
291	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C	C	B	C
292	A	A	B	B	A	B	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B

293	B	A	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B
294	A	A	B	C	B	B	A	A	B	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C
295	A	A	B	B	A	A	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B
296	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
297	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B
298	B	B	B	B	B	B	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
299	B	A	B	B	A	B	A	A	B	A	B	C	C	A	B	B	B	B	C
300	C	B	B	C	B	B	C	C	B	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C
301	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B
302	B	A	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	C	C	B	B	B	B	C
303	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	C
304	C	B	B	B	B	B	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
305	C	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
306	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
307	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C
308	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B
309	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B	B	B	B	C	B	B	B	B	B
310	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C
311	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	B	B	B	C	B	B	B	B	B
312	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B
313	B	B	C	C	B	B	C	C	C	C	B	B	C	C	B	B	B	B	C
314	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	C
315	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C
316	C	B	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C



317	C	B	B	C	B	B	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C
318	C	C	C	C	B	C	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
319	C	C	C	C	C	B	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
320	C	C	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
321	C	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B
322	C	C	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
323	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	B	C	C
324	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
325	C	B	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C
326	C	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C
327	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C
328	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
329	C	C	C	C	C	B	B	B	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
330	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
331	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
332	C	B	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B
333	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
334	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C
335	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	C	C
Minociclina	0,06	0,06	8	0,03	1	16	0,016	2	0,5	8	0,06	16	2	0,5	8	0,06	16	2	2	2	2	2	1	8
Sanciclina	0,5	1	NE	4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	>32	8	8	32	0,25	>32	8	8	8	8	8	8	32
Tigeciclina	0,06	0,06	0,125	0,06	0,03	0,06	0,016	0,016	0,03	0,5	0,25	8	0,016	0,03	0,5	0,25	8	0,25	0,25	0,25	0,25	0,125	1	1

**Ejemplo 15. Actividades *in vivo*.**

Modelo murino de infección sistémica con desafío intraperitoneal de *S. aureus*

5 En el modelo, se inyectaron ratones hembra CD-1 (18-20 gramos) por vía intraperitoneal *S. Aureus* ATCC 13709 (Smith) ( $1-2 \times 10^6$ /ratón) mezclado con mucina gástrica de cerdo al 5 %, un inóculo bacteriano previamente establecido a través de estudios de virulencia requeridos para lograr una letalidad del 90-100% dentro de las 24-48 horas. Normalmente, se trataron seis ratones por vía intravenosa por grupo de dosis una hora después de la exposición con compuesto 101, compuesto 105, compuesto 145, compuesto 153, compuesto 166 y compuesto 218, tetraciclina o tigeciclina a dosis que varían de 0,05 a 10 mg/kg. Después de 48 horas, se calculó el porcentaje de supervivencia y la dosis (mg/kg) efectuó una supervivencia del 50%, la dosis protectora del 50 % (PD50), se informó a lo largo de calculado según el análisis Probit.

Resultados

15 Los valores de PD<sub>50</sub> del compuesto 101, compuesto 105, compuesto 145, compuesto 153, el compuesto 166 y el compuesto 218 y los comparadores tigeciclina y tetraciclina en el modelo de septicemia de ratón ATCC 13709 de *S. aureus* se describen en la Tabla 6.

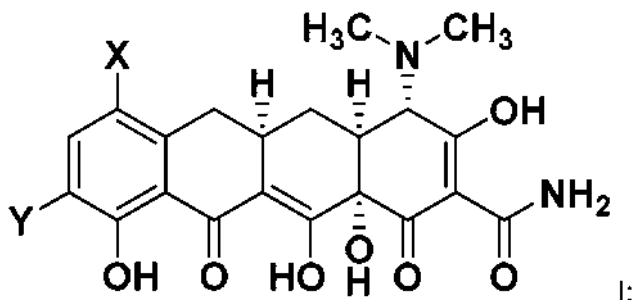
20

Tabla 6.

<b><i>N.º de comp.</i></b>	<b><i>PD<sub>50</sub></i></b>
	<i>mg/kg i.v., Septicemia por SA Smith</i>
<b>218</b>	1,4
<b>153</b>	> 10
<b>166</b>	4,3
<b>145</b>	0,35
<b>101</b>	0,36
<b>105</b>	0,25
<b>Tigeciclina</b>	0,97
<b>Tetraciclina</b>	1,0

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula Estructural I:



5

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en la que:

X es  $-\text{CF}_3$ ;

10 Y se selecciona entre hidrógeno,  $-\text{alquilen}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{CH}=\text{N-OR}^2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^4)$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{N}=\text{CH-N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(\text{O})\text{-}[\text{C}(\text{R}^{5a})(\text{R}^{5b})]_{1-4}\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(\text{O})\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(\text{O})\text{-heterociclilo}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-C}(\text{O})\text{-carbociclilo}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-S}(\text{O})_m\text{-alquilen}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-S}(\text{O})_m\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^4)$  y  $-\text{N}(\text{R}^F)\text{-S}(\text{O})_m\text{-alquilen}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-carbociclilo}$ , en donde:

15 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ );

20 cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-carbociclilo}$ ,  $-\text{alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-heterociclilo}$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{S}(\text{O})_m\text{-carbociclilo}$  y  $-\text{S}(\text{O})_m\text{-heterociclilo}$ ; y

25 cada  $\text{R}^4$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,  $-\text{alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-carbociclilo}$  y  $-\text{alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-heterociclilo}$ ; o

30  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

35 cada  $\text{R}^{5a}$  y cada  $\text{R}^{5b}$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ), carbociclilo, heterociclilo o un resto de cadena lateral de aminoácido de origen natural, o

40  $\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{5b}$  tomados junto con el átomo de carbono al que están enlazados forman un carbociclilo saturado de 3-7 miembros o un heterociclilo saturado de 4-7 miembros, en donde el heterociclilo saturado formado por  $\text{R}^{5a}$  y  $\text{R}^{5b}$  comprende opcionalmente uno o dos heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O;

45  $\text{R}^F$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ); cada m es 1 o 2, en donde:

50 cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre cloro, flúor, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor,  $-\text{C}(\text{O})\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{-}(\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{ sustituido con flúor})$  y  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ ;

55 cada  $\text{R}^G$  es hidrógeno o alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), en donde cada alquilo en el grupo representado por  $\text{R}^G$  está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre  $-\text{alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ , cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ ), halo,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  y  $-\text{alquilen}(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ ; y

60 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, cloro,  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor.

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

65 Y se selecciona entre hidrógeno,  $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-}(\text{CH}_2)_{1-4}\text{-N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,  $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-heterociclilo}$ ,  $-\text{NH-C}(\text{O})\text{-carbociclilo}$  y  $-\text{NH-S}(\text{O})_2\text{-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_6)$ ,

en donde:

70 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_3$ ); y

75 cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) y  $-\text{alquilen}(\text{C}_0\text{-C}_6)\text{-carbociclilo}$ ; o

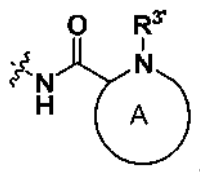
80  $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo, en donde el heterociclilo comprende opcionalmente de 1 a 4 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente entre N, S y O; en donde cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno

85 o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ),  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$ , alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor y  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ ; y

90 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor,  $-\text{O-alquilo}(\text{C}_1\text{-C}_4)$  y alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ) sustituido con flúor.

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

Y se selecciona entre hidrógeno,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$ ,

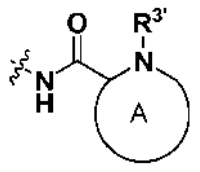


5  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -fenilo,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})$ -tienilo y  $-\text{NH}-\text{S}(\text{O})_2$ -alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ),

en donde:

- 10 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_2$ ); y  
 cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) y -alquilen ( $\text{C}_0-\text{C}_1$ )-cicloalquilo; o  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$  tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado;  
 el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;  
 $\text{R}^3$  es hidrógeno o metilo;  
 15 cada cicloalquilo, fenilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más  
 sustituyentes seleccionados independientemente entre flúor, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), -O-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ )  
 sustituido con flúor y  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ ; y  
 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre flúor, -O-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) sustituido con flúor.

20 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que: Y se selecciona entre  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^3)$  y

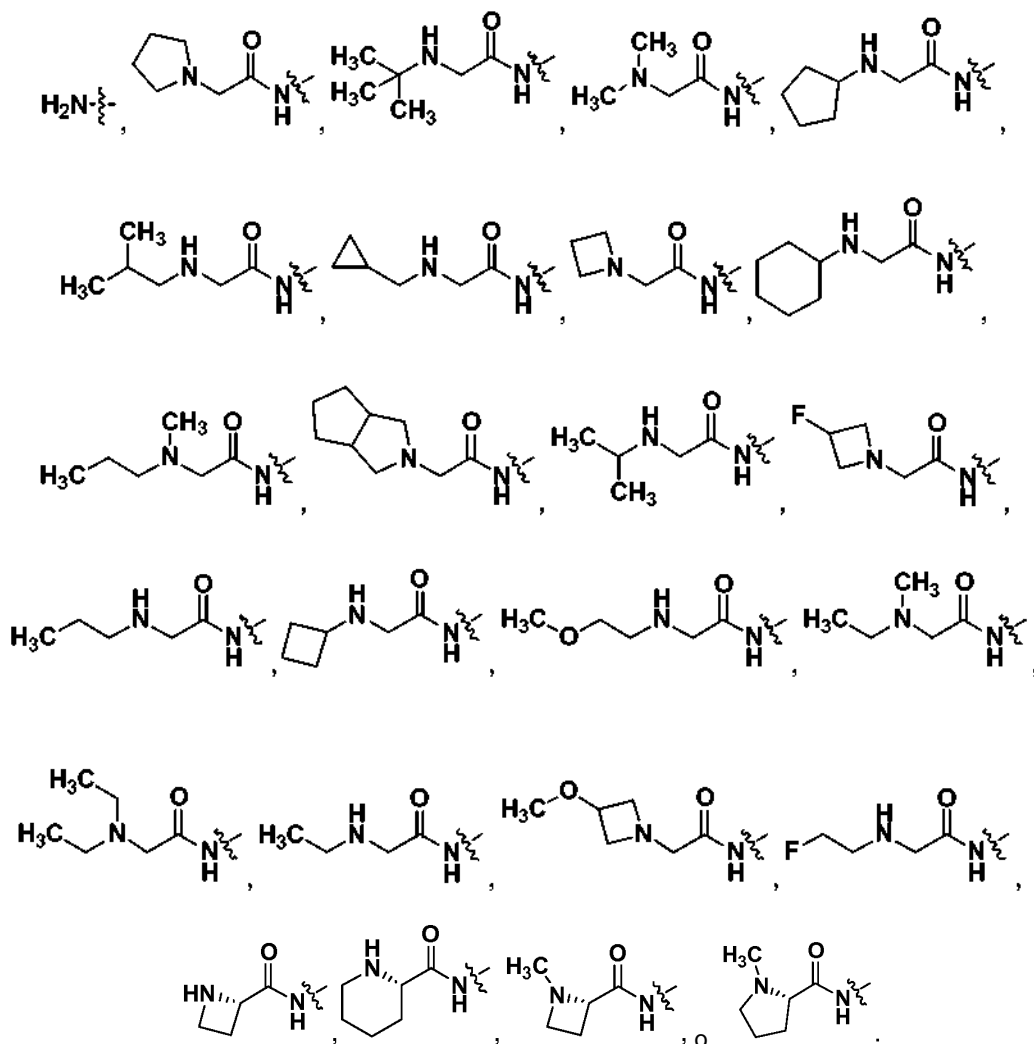


- 25 cada  $\text{R}^2$  se selecciona independientemente entre hidrógeno y  $-\text{CH}_3$ ;  
 cada  $\text{R}^3$  se selecciona independientemente entre alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) y -alquilen ( $\text{C}_0-\text{C}_1$ )-carbociclilo, en donde el  
 alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_6$ ) está opcionalmente sustituido con flúor u  $-\text{OCH}_3$ ; o  
 $\text{R}^2$  y  $\text{R}^3$ , tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman un heterociclilo saturado  
 opcionalmente sustituido con flúor u  $-\text{OCH}_3$ ; y  
 el anillo A representa un heterociclilo saturado de 4-7 miembros;  
 30  $\text{R}^3$  es hidrógeno o metilo;  
 cada carbociclilo o heterociclilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes  
 seleccionados independientemente entre flúor, alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), -O-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ), alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) sustituido con  
 flúor y  $-\text{N}(\text{R}^G)(\text{R}^G)$ ; y  
 35 cada alquilo está opcional e independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados  
 independientemente entre flúor, -O-alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) y alquilo ( $\text{C}_1-\text{C}_4$ ) sustituido con flúor.

5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

Y es

40



- 5
6. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5.
- 10
7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en terapia.
- 15
8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento o la prevención de una infección o una colonización en un sujeto.
- 20
9. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir una infección o una colonización en un sujeto.
- 25
10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la infección está causada por un organismo grampositivo, opcionalmente en donde el organismo grampositivo se selecciona del grupo que consiste en *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Propionibacterium* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Clostridium* spp., *Actinobacteria* spp. y *Listeria* spp.
- 30
11. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la infección está causada por un organismo gramnegativo, opcionalmente en donde el organismo gramnegativo se selecciona del grupo que consiste en Enterobacteriaceae, Bacteroidaceae, Vibrionaceae, Pasteurellae, Pseudomonadaceae, Neisseriaceae, Rickettsiae, Moraxellaceae, cualquier especie de Proteaeae, Acinetobacter spp., Helicobacter spp. y Campylobacter spp.

12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en rickettsiae, chlamydiae, Legionella spp. Mycoplasma spp. y cualquier otro patógeno intracelular.
- 5 13. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la infección está causada por más de un organismo.
14. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 8 o su uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la infección está causada por un organismo resistente a uno o más antibióticos.
- 10 15. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la infección está causada por un organismo resistente a:
- 15 (i) tetraciclina o a cualquier miembro de primera y de segunda generación de antibióticos tetraciclinas;  
(ii) metilina o cualquier antibiótico en la clase de  $\beta$ -lactámicos, incluidas las cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación;  
(iii) vancomicina;  
(iv) una quinolona o fluoroquinolona; o  
20 (v) tigeciclina.