

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 655 027**

51 Int. Cl.:

C07D 405/06 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/404 (2006.01)

A61K 31/416 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.03.2013 PCT/US2013/033722**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013 WO13148584**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.03.2013 E 13769473 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2831063**

54 Título: **Análogos de schweinfurthinas**

30 Prioridad:

26.03.2012 US 201261615725 P

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

16.02.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF IOWA RESEARCH FOUNDATION
(100.0%)**

**Iowa Centers for Enterprise, 112 N. Capitol Street,
6 Gilmore Hall
Iowa City, IA 52242, US**

72 Inventor/es:

**KODET, JOHN;
WIEMER, DAVID, F. y
NEIGHBORS, JEFFREY, D.**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 655 027 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

Análogos de schweinfurthinas

Antecedentes de la invención

5 La familia de productos conocida como las schweinfurthinas incluye cuatro compuestos aislados de la planta africana *Macaranga schweinfurthii* Pax (véase Beutler, J. A. et al., *J. Nat. Prod.* 1998, 61, 1509-1512; y Beutler, J. A., et al., *Nat. Prod. Lett.* 2000, 14, 349-404). Las schweinfurthinas A, B y D presentan actividad significativa en el ensayo antineoplásico de las líneas celulares NCI-60 con GI₅₀ media <1 μM. Su actividad biológica ha atraído interés porque algunas líneas celulares de cáncer del SNC, renal y mama están entre los tipos más sensibles a estos compuestos. La inspección del espectro de actividad no muestra correlación con ninguno de los agentes usados actualmente y sugiere que estos compuestos pueden estar actuando en un objetivo previamente no reconocido o por un mecanismo nuevo.

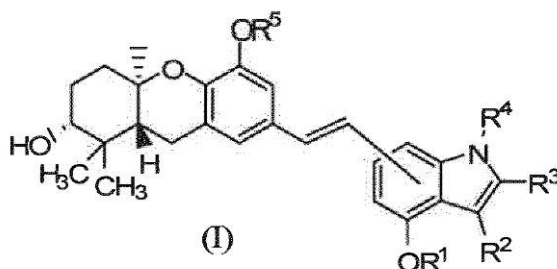
La solicitud de patente internacional número PCT/US2009/048690, presentada el 25 de junio de 2009, publicada como WO 2009/158516 A1 se refiere a los compuestos schweinfurthina que se pueden usar como sondas para elucidar el mecanismo de acción de estos agentes antineoplásicos únicos.

15 Se puede hacer referencia además a: documento WO2005/092878; Kodet J.G. "Iniversity of Iowa, PH.D. Thesis, 2010, páginas 1-63; Kodet J.G. et al. "The 236th ACS National Meeting", 2008; documento WO2010/127235.

Resumen de la invención

Los autores de la invención han descubierto una serie de análogos de schweinfurthina que tienen una actividad antineoplásica significativa.

20 La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ es alquilo (C₁-C₆);

25 R² es H, alquilo (C₁-C₁₅), alqueno (C₂-C₁₅), arilo o heteroarilo, en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆), y alcanoiloxi (C₂-C₆);

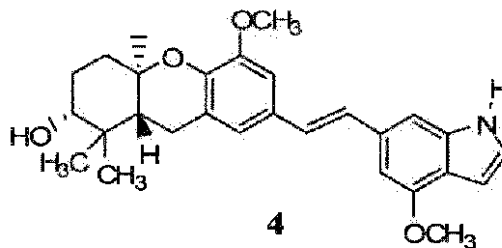
R³ es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alqueno (C₂-C₁₅);

R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆); y

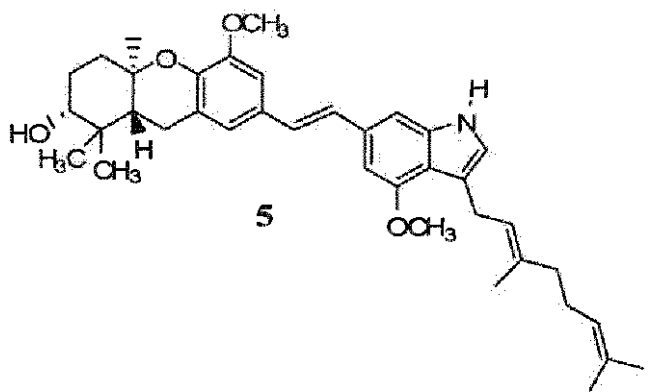
30 R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆);

o una de sus sales;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es:



o

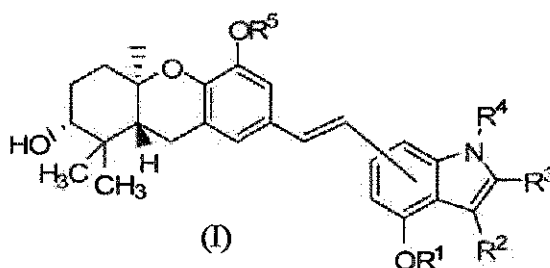


- 5 La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

- 10 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en terapia médica.

Por consiguiente, en una realización, se describe un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ es H o alquilo (C₁-C₆);

- 15 R² es H, fluoro, alquilo (C₁-C₁₅), alqueno (C₂-C₁₅), arilo o heteroarilo, en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanóilo (C₁-C₆), alcóxicarbonilo (C₁-C₆), y alcanóiloxi (C₂-C₆); y en donde cualquier alquilo (C₁-C₁₅) y alqueno (C₂-C₁₅) de R² está opcionalmente sustituido con azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, cicloalquilo (C₃-C₆), o NR_aR_b;

R³ es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alqueno (C₂-C₁₅);

R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆);

R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆);

cada R_a y R_b es independientemente H o alquilo (C₁-C₆); y

o una de sus sales.

5 También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en combinación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

Además, se describe un método terapéutico para tratar el cáncer que comprende administrar a un mamífero que necesite dicha terapia, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

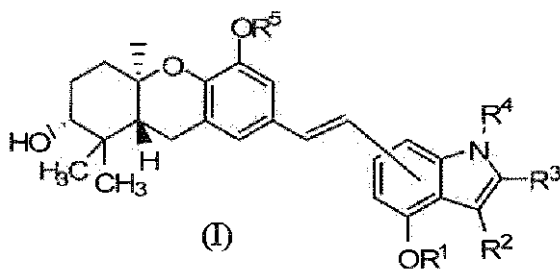
10 También se describe un compuesto de fórmula (I) para usar en terapia médica (p. ej., para usar en el tratamiento del cáncer), así como el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento útil para el tratamiento del cáncer en un mamífero, tal como un ser humano.

También se describe un compuesto de fórmula (I), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

15 También se describen procedimientos y compuestos intermedios descritos en la presente memoria que son útiles para preparar compuestos de fórmula (I) así como otros análogos de schweinfurthina.

Descripción detallada

La presente invención se refiere a un compuesto de fórmula (I):



en donde:

20 R¹ es alquilo (C₁-C₆);

R² es H, alquilo (C₁-C₁₅), alquenilo (C₂-C₁₅), arilo o heteroarilo, en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆) y alcanoiloxi (C₂-C₆);

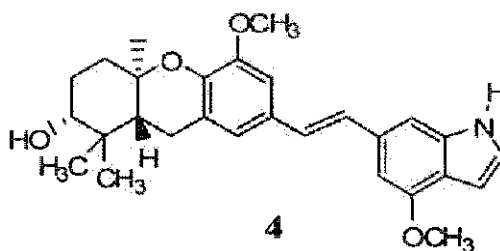
25 R³ es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅);

R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆);

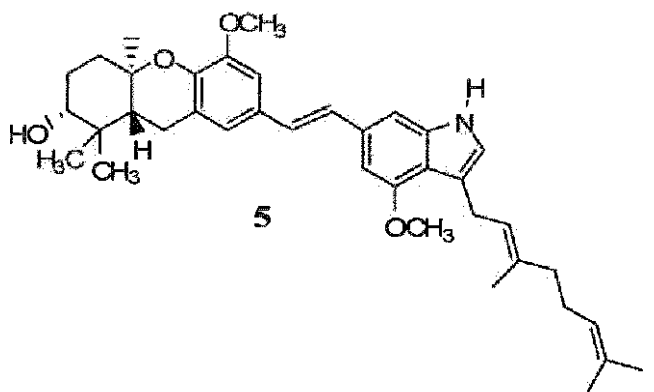
o una de sus sales;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es:



30

o



La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

La presente invención se refiere además a un compuesto de fórmula (I) de la invención o una de sus sales farmacéuticamente aceptables para usar en terapia médica.

10 Se usan las siguientes definiciones, salvo que se describa otra cosa: alquilo, alqueno, etc. indica tanto grupos lineales como ramificados; pero la referencia a un radical individual tal como propilo abarca solo el radical de cadena lineal, haciéndose referencia específicamente a un isómero de cadena ramificada tal como isopropilo. Alqueno indica una cadena de hidrocarburo con uno o más (1, 2, 3 o 4) dobles enlaces. Igualmente, alquino indica una cadena hidrocarbonada con uno o más (1, 2, 3 o 4) triples enlaces.

15 Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos de la invención que tienen un centro quiral pueden existir y se pueden aislar en formas ópticamente activa y racémica. Algunos compuestos pueden presentar polimorfismo. Debe entenderse que la presente invención abarca cualquier forma racémica, ópticamente activa, polimórfica o estereoisómera, o mezcla de las mismas, de un compuesto de la invención que tiene las propiedades útiles descritas en la presente memoria, siendo bien conocido en la técnica como preparar formas ópticamente activas (por ejemplo, por resolución de la forma racémica por técnicas de recristalización, por síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos, por síntesis quiral o por separación cromatográfica usando una fase estacionaria quiral).

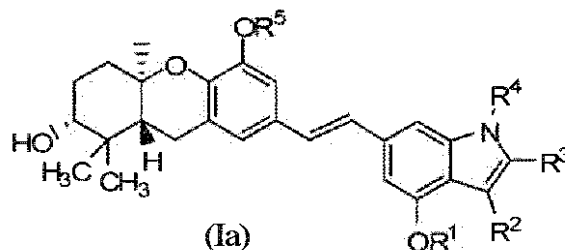
20 La expresión "enantioméricamente enriquecido" como se usa en la presente memoria, se refiere a mezclas que tienen un enantiómero presente en una mayor extensión que el otro. En una realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 2% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 5% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 20% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 50% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 80% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 90% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 95% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 98% de ee; en otra realización de la invención, la expresión "enantioméricamente enriquecido" se refiere a una mezcla que tiene al menos aproximadamente 99% de ee.

35 La expresión "enantioméricamente enriquecido" incluye mezclas enantioméricamente puras que son mezclas que carecen sustancialmente de la especie de actividad óptica opuesta o un enantiómero está presente en cantidades muy bajas, por ejemplo, 0,01%, 0,001% o 0,0001%.

Los valores específicos citados a continuación para radicales, sustituyentes e intervalos son solo para ilustrar; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de intervalos definidos para radicales y sustituyentes.

40 Específicamente, alquilo (C₁-C₁₅) puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, iso-butilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo, 3-pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, do-decilo, hexadecilo, octadecilo, icosilo; y alqueno (C₂-C₁₅) puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo.

En una realización específica se describe un compuesto de fórmula (Ia):



- R¹ es H o alquilo (C₁-C₆);
 R² es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅);
- 5 R³ es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅);
 R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆); y
 R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆);
 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.
- En una realización específica R¹ es H.
- 10 En una realización específica R¹ es metilo.
 En una realización específica R² es H.
 En una realización específica R² es 3-metil-2-butenilo.
 En una realización específica R³ es H.
 En una realización específica R³ es 3-metil-2-butenilo.
- 15 En una realización específica R⁴ es H.
 En una realización específica R⁴ es metilo.
 En una realización específica R⁵ es H.
 En una realización específica R⁵ es metilo.
 En una realización específica R² es alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅).
- 20 En una realización específica R² es alquilo (C₁-C₁₅).
 En una realización específica R² es alquenilo (C₂-C₅).
 En una realización específica:
 R¹ es H o metilo;
 uno de R² y R³ es alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅), y el otro es H;
- 25 R⁴ es H o metilo; y
 R⁵ es H o metilo.
 En una realización específica:
 R¹ es H o metilo;
 R² es alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅);
- 30 R³ es H;
 R⁴ es H o metilo; y
 R⁵ es H o metilo.

En una realización adicional de lo anterior, R² es alquilo (C₁-C₁₅).

En una realización adicional de lo anterior, R² es alqueno (C₂-C₅).

En una realización adicional de lo anterior, R² es 3-metil-2-butenilo.

En una realización adicional de lo anterior, R² es alqueno (C₁₀).

- 5 En una realización adicional de lo anterior, R² es alqueno (C₁₅).

En una realización específica:

R¹ es H o metilo;

R² es H;

R³ es alquilo (C₁-C₁₅) o alqueno (C₂-C₁₅);

- 10 R⁴ es H o metilo; y

R⁵ es H o metilo.

En una realización adicional de lo anterior, R³ es alqueno (C₅).

En una realización adicional de lo anterior, R³ es 3-metil-2-butenilo.

En una realización específica R² es alqueno (C₅).

- 15 En una realización específica R² es alqueno (C₁₅).

En una realización específica R² es fenilo, 4-fluorofenilo, o 2-metil-2(H)-indazol-4-ilo.

En una realización específica R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆), y alcanilooxi (C₂-C₆).

20

En una realización específica R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆).

En una realización específica R² es tienilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, isoxazolilo o tiazolilo, en el que R² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆).

- 25 En una realización específica:

R¹ es H o metilo;

R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) y alcanilooxi (C₂-C₆);

- 30 R³ es H;

R⁴ es H o metilo; y

R⁵ es H o metilo.

En una realización adicional de lo anterior, R² es un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆).

- 35 En una realización adicional de lo anterior, R² es tienilo, pirrolilo, furanilo, pirazolilo, isoxazolilo o tiazolilo, en el que R² está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de alquilo (C₁-C₆).

En una realización específica R² es alquilo (C₁-C₆), que está opcionalmente sustituido con azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, o NR_aR_b.

En una realización específica:

- 40 R¹ es H o metilo;

R² es alquilo (C₁-C₆), que está opcionalmente sustituido con azetidino, aziridino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, o NR_aR_b;

cada R_a y R_b es independientemente H o alquilo (C₁-C₆);

R³ es H;

5 R⁴ es H o metilo; y

R⁵ es H o metilo.

En una realización específica:

R¹ es H o metilo;

10 R² es fenilo o indazolilo, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) y alcaniloxi (C₂-C₆);

R³ es H;

R⁴ es H o metilo; y

15 R⁵ es H o metilo.

En una realización específica R¹ es metilo; R² es fenilo, 4-fluorofenilo, o 2-metil-2(H)-indazol-4-ilo; R³ es H; y R⁴ es metilo.

En una realización específica R³ es alquilo (C₁-C₁₅) o alqueno (C₂-C₁₅).

En una realización específica R³ es alqueno (C₅).

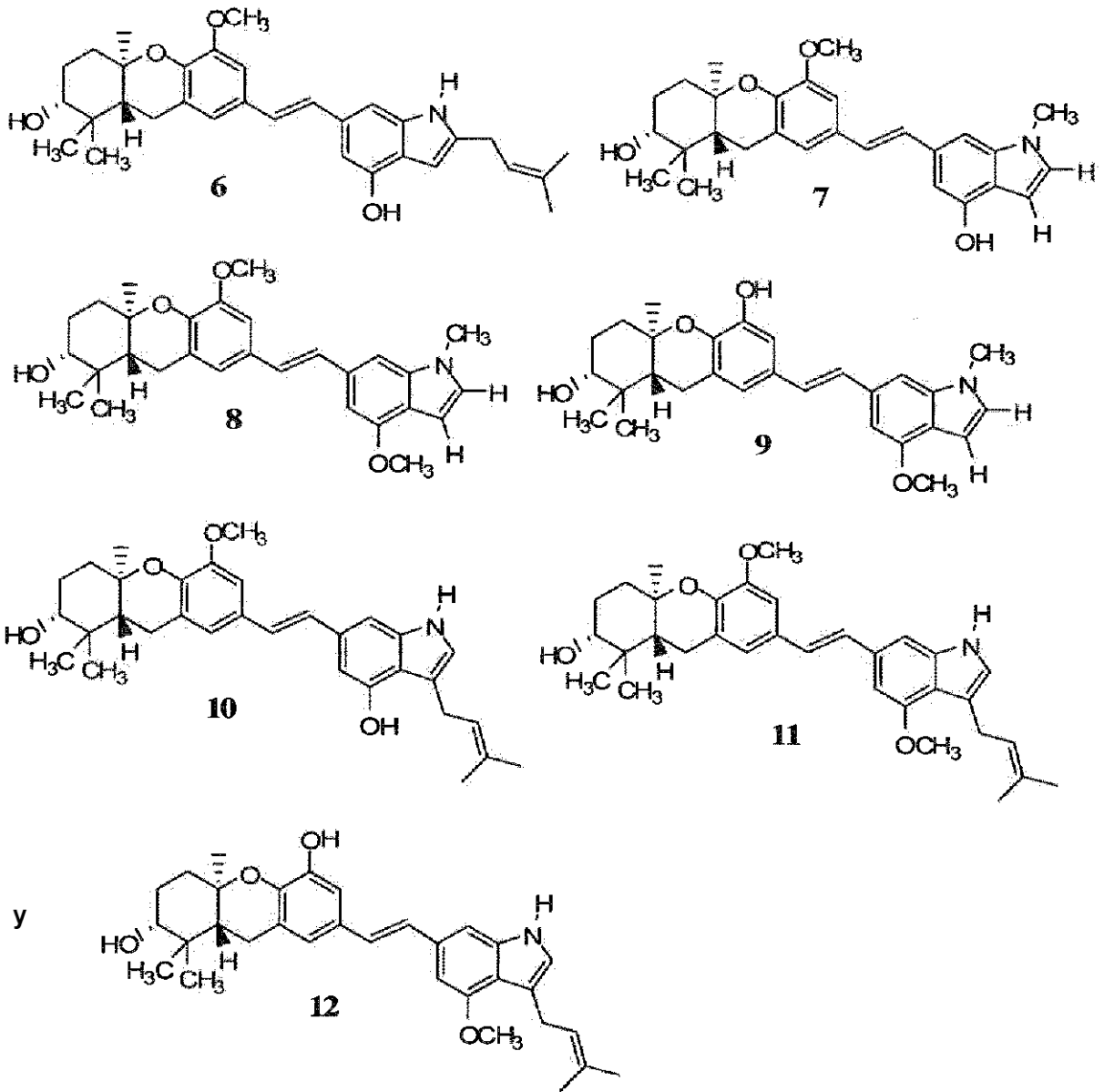
20 En una realización específica R² es alqueno (C₁₀).

En una realización específica R² es alqueno (C₁₅).

En una realización específica R⁴ es alquilo (C₁-C₆).

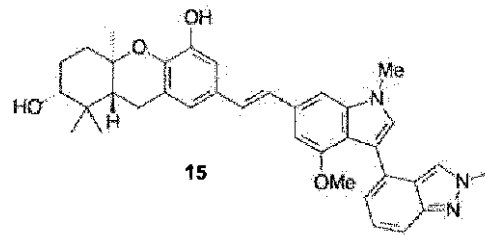
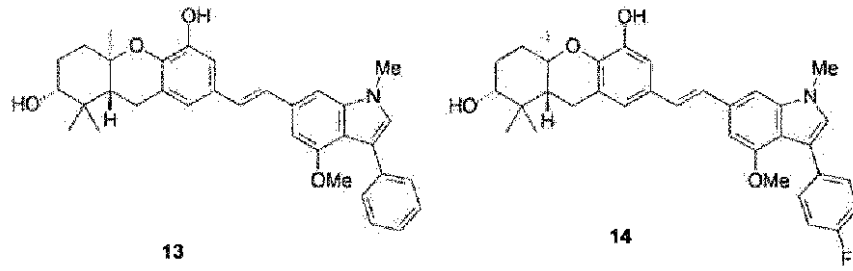
En una realización específica R⁴ es metilo.

En una realización específica el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:



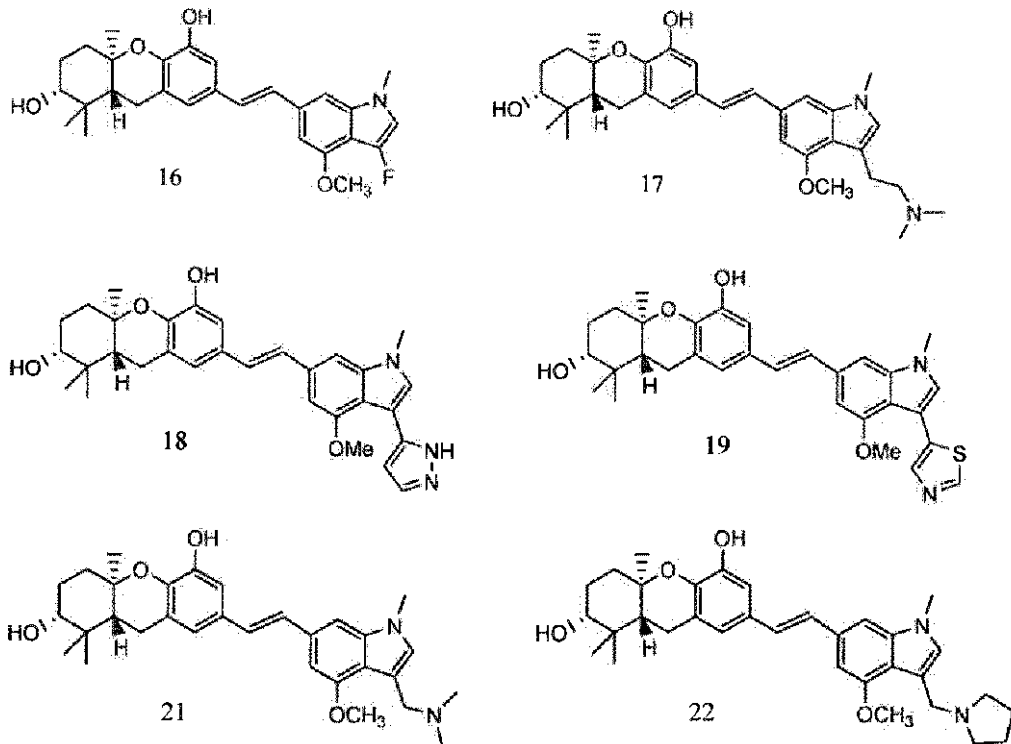
y sus sales.

En una realización específica el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:

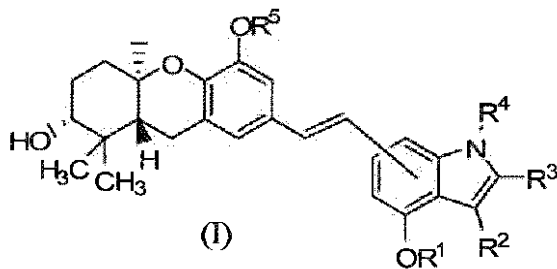


y sus sales.

En una realización específica el compuesto de fórmula (I) se selecciona de:



En una realización específica se describe un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R¹ es H o alquilo (C₁-C₆);

- 5 R² es H, alquilo (C₁-C₁₅), alquenilo (C₂-C₁₅), arilo o heteroarilo, en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanoilo (C₁-C₆), alcoxycarbonilo (C₁-C₆) y alcanoiloxi (C₂-C₆);

R³ es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alquenilo (C₂-C₁₅);

- 10 R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆);

o una de sus sales.

En una realización específica el compuesto de fórmula (I) está aislado y purificado.

- 15 En una realización específica se describe un compuesto que está enantioméricamente enriquecido y tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 90%.

En una realización específica se describe un compuesto que está enantioméricamente enriquecido y tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 95%.

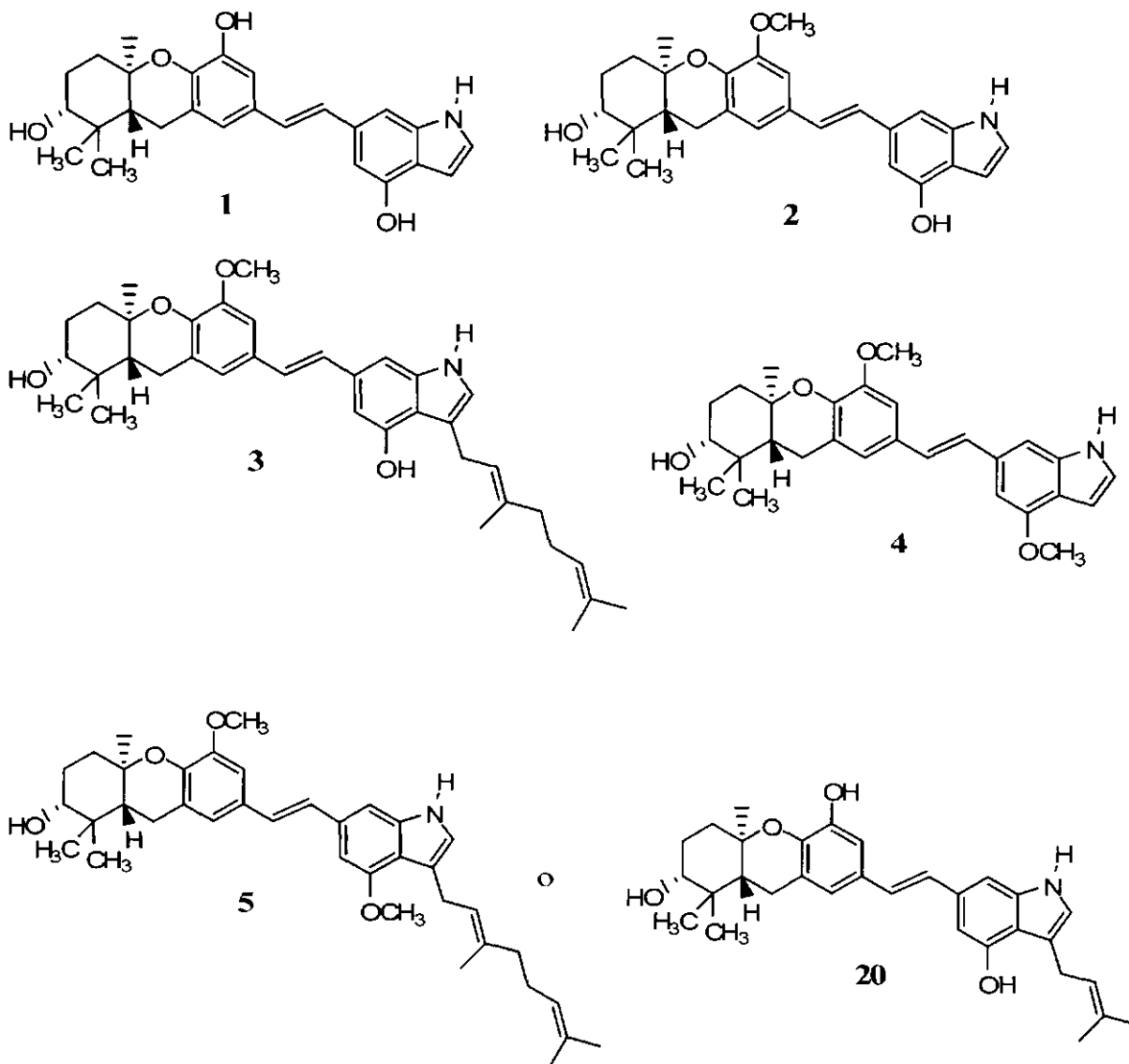
En una realización específica se describe un compuesto que está enantioméricamente enriquecido y tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 98%.

- 20 En una realización específica se describe un compuesto que está enantioméricamente enriquecido y tiene un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 99%.

En una realización específica se describe un compuesto que es enantioméricamente puro.

En una realización específica se describe un compuesto de fórmula (I) que es el enantiómero 2R 4aR 9aR.

En una realización específica el compuesto de fórmula (I) no es:



- 5 En los casos en los que los compuestos son suficientemente básicos o ácidos, puede ser útil una sal de un compuesto de fórmula I como un compuesto intermedio para aislar o purificar un compuesto de fórmula I. Además, puede ser adecuada la administración de un compuesto de fórmula I como un ácido o base farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológicamente aceptable, por ejemplo, sales de tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, que incluyen sales de hidrocloreuro, sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.
- 10 Se pueden obtener sales farmacéuticamente aceptables usando procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto suficientemente básico tal como una amina con un ácido adecuado para dar un anión fisiológicamente aceptable. También se pueden hacer sales de metales alcalinos (por ejemplo, sodio, potasio o litio) o alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.
- 15 Los ácidos adecuados incluyen cualquier ácido orgánico adecuado para catalizar la reacción, tal como ácido trifluoroacético (TFA). Las bases adecuadas incluyen cualquier base adecuada para catalizar la reacción, tal como trietilamina (TEA).

Como se usa en la presente memoria, los términos "aislado" y "purificado" se refieren a sustancias que carecen sustancialmente de otros agentes biológicos, por ejemplo, al menos aproximadamente 95%, aproximadamente 98% o aproximadamente 99% puros.

Como se usa en la presente memoria, los términos "trata", "tratamiento" y "tratar", se extienden a la profilaxis e incluyen previene, prevención, prevenir, disminuir, detener o invertir el avance o gravedad de la afección o los síntomas que se están tratando. Como tal, el término "tratamiento" incluye la administración médica, tanto terapéutica como/o profiláctica, según convenga.

5 Los compuestos y composiciones farmacéuticas adecuadas para usar en la presente descripción incluyen aquellos en donde el compuesto activo se administra en una cantidad eficaz para lograr su propósito previsto. Más específicamente, una "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad eficaz para tratar la enfermedad, trastorno y/o afección. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz depende del criterio de los expertos en la técnica, en especial a la luz de la descripción detallada proporcionada en la presente memoria.

10 Los compuestos farmacéuticamente activos descritos se pueden formular como composiciones farmacéuticas y administrar a un hospedante mamífero, tal como un paciente humano en una variedad de formas adaptadas a la vía de administración elegida, p. ej., vía oral o parenteral, intravenosa, intramuscular, tópica o subcutánea.

Por lo tanto, los presentes compuestos se pueden administrar sistémicamente, p. ej., por vía oral, en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un diluyente inerte o un vehículo comestible asimilable. Pueden estar encerrados en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, se pueden prensar en comprimidos, o se pueden incorporar directamente con el alimento de la dieta del paciente. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede combinar con uno o más excipientes y usar en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, pastillas para chupar, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1% del compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y preparaciones puede variar y puede estar convenientemente entre aproximadamente 2 y aproximadamente 60% en peso de una forma farmacéutica unitaria dada. La cantidad del compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá un nivel de dosis eficaz.

Los comprimidos, pastillas para chupar, píldoras, cápsulas y similares, también pueden contener lo siguiente: aglutinantes tales como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato magnésico; y un agente edulcorante tal como sacarosa, fructosa, lactosa o aspartamo o se puede añadir un agente de sabor tal como menta, aceite de gaulteria o saborizante de cereza. Cuando la forma farmacéutica unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tal como un aceite vegetal o un polietilenglicol. Pueden estar presentes varios de otros materiales como recubrimientos o para modificar de otra forma la forma física de la forma farmacéutica unitaria sólida. Por ejemplo, se pueden recubrir comprimidos, píldoras o cápsulas con gelatina, cera, laca o azúcar y similares. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa o fructosa como un agente edulcorante, metilparbano y propilparabano como conservantes, un colorante y saborizante tal como sabor de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma farmacéutica unitaria debe ser farmacéuticamente aceptable y sustancialmente no tóxica en las cantidades usadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar en preparaciones y dispositivos de liberación sostenida.

El compuesto activo también se puede administrar por vía intravenosa o intraperitoneal por infusión o inyección. Las soluciones del compuesto activo o sus sales se pueden preparar en agua, opcionalmente mezcladas con un tensioactivo no tóxico. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos, triacetina y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para inyección o infusión pueden incluir disoluciones o dispersiones acuosas estériles o polvos estériles que comprenden el ingrediente activo que están adaptados para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables o para infusión estériles, opcionalmente encapsuladas en liposomas. En todos los casos, la forma farmacéutica final para la inyección o infusión debería ser estéril, fluida y estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento. El excipiente o vehículo líquido puede ser un disolvente o medio de dispersión líquido que comprende, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos y similares), aceites vegetales, ésteres de glicerilo no tóxicos y mezclas adecuadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, por la formación de liposomas, manteniendo el tamaño de partículas requerido en el caso de dispersiones o mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede hacer mediante diferentes agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, tampones o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede hacer mediante el uso de composiciones de agente de retardo de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan por incorporación del compuesto activo en la cantidad necesaria en el disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes citados antes, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas secado con vacío y la liofilización, que dan un polvo del principio

activo más cualquier ingrediente deseado adicional presente en las soluciones previamente esterilizadas por filtración.

Para la administración tópica, los presentes compuestos se pueden aplicar en forma pura. Sin embargo, en general será conveniente administrarlos a la piel como composiciones o formulaciones, en combinación con un vehículo dermatológicamente aceptable, que puede ser un sólido o un líquido. Los vehículos sólidos útiles incluyen sólidos finalmente divididos tales como talco, arcilla, celulosa microcristalina, sílice, alúmina y similares. Los vehículos líquidos útiles incluyen agua, alcoholes o glicoles o mezclas de agua-alcohol/glicol, en las que los compuestos presentes se pueden disolver o dispersar en niveles eficaces, opcionalmente con la ayuda de tensioactivos no tóxicos. Se pueden añadir adyuvantes tales como fragancias y agentes microbianos adicionales para optimizar las propiedades para un uso dado. Las composiciones líquidas resultantes se pueden aplicar en parches absorbentes, usar en vendajes impregnados y otros apósitos, o pulverizar sobre la zona afectada usando pulverizadores de tipo bomba o aerosol.

También se pueden usar espesantes tales como polímeros sintéticos, ácidos grasos, sales y ésteres de ácidos grasos, alcoholes grasos, celulosas modificadas o materiales minerales modificados, con vehículos líquidos para formar pastas que se extienden, geles, pomadas, jabones y similares, para la aplicación directamente sobre la piel del usuario.

Los ejemplos de las composiciones dermatológicas útiles que se pueden usar para suministrar los compuestos farmacéuticamente activos descritos en la piel, son conocidos en la técnica; por ejemplo, véase Jacquet et al. (patente de EE.UU. n° 4.608.392), Geria (patente de EE.UU. n° 4.992.478), Smith et al. (patente de EE.UU. n° 4.559.157) y Wortzman (patente de EE.UU. n° 4.820.508).

Las dosis útiles de los compuestos farmacéuticamente activos de la invención se pueden determinar comparando su actividad in vitro y actividad in vivo en modelos animales. Los métodos para la extrapolación de dosis eficaces en ratones y otros animales, a seres humanos son bien conocidos en la técnica; véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. n° 4.938.949.

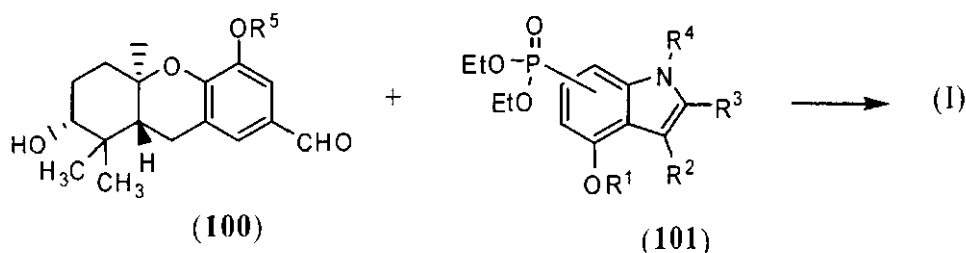
La cantidad del compuesto, o una sal activa o derivado del mismo, necesaria para usar en el tratamiento, variará no solo con la sal particular seleccionada, sino también con la vía de administración, la naturaleza de la afección que se va a tratar y la edad y estado del paciente, y finalmente dependerá del médico o especialista clínico que lo atienda.

Los compuestos descritos también se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos son eficaces para tratar el cáncer.

La dosis deseada se puede presentar convenientemente en una sola dosis o como dosis divididas administradas a intervalos adecuados, por ejemplo, como dos, tres, cuatro o más subdosis al día. La propia subdosis se puede dividir más, p. ej., en un número de administraciones discretas separadas de forma aproximada; tal como inhalaciones múltiples de un insuflador o por aplicación de una pluralidad de gotas en los ojos.

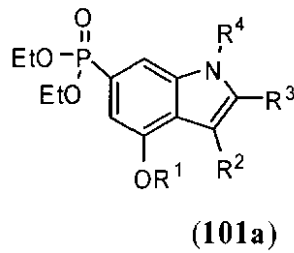
Métodos sintéticos generales

En general, un compuesto de fórmula (I) se puede preparar por acoplamiento de un aldehído de fórmula 100 con un fosfato de fórmula 101,



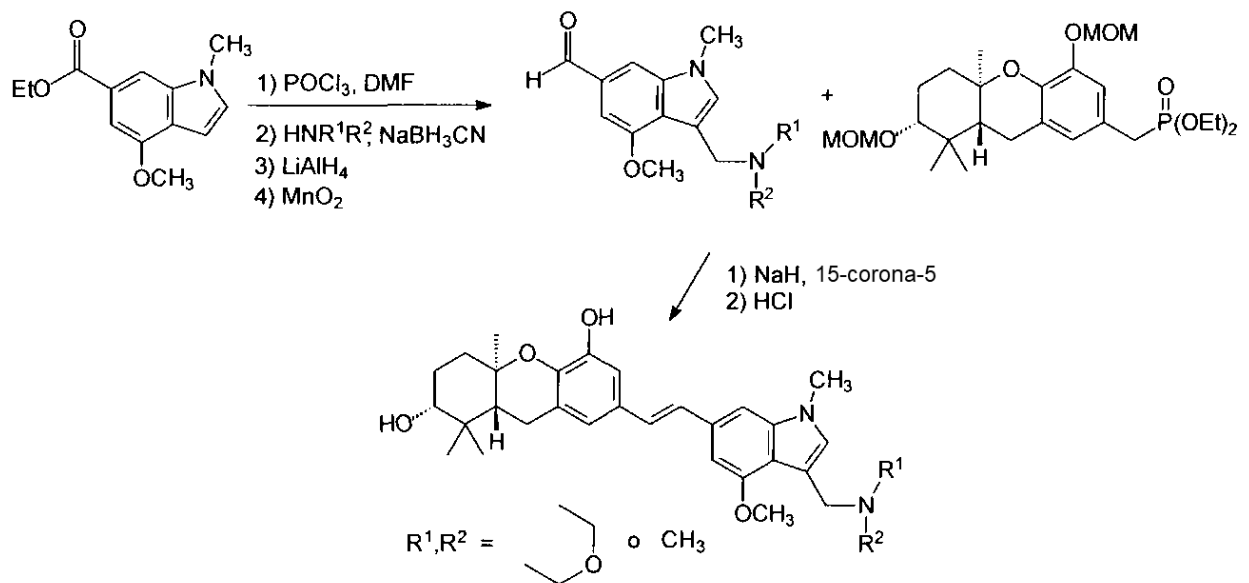
en donde R¹-R⁵ tienen cualquiera de los valores o valores específicos definidos en la presente memoria.

Un compuesto intermedio de fórmula (101a):

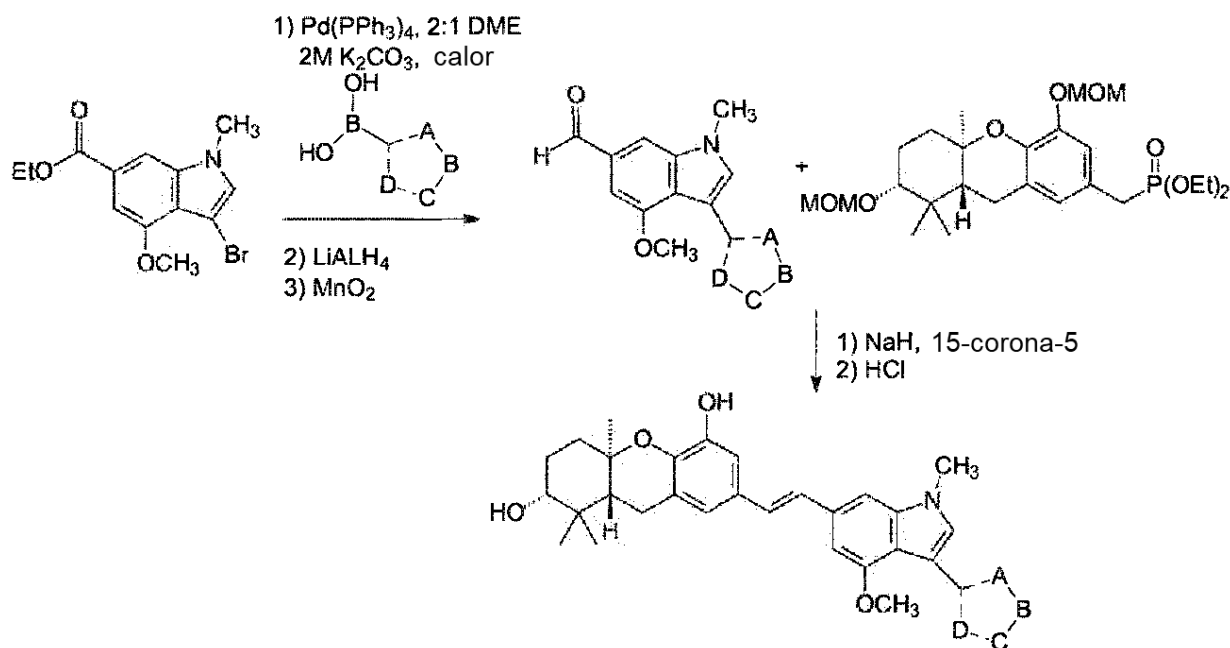


es útil para preparar los compuestos de fórmula (Ia).

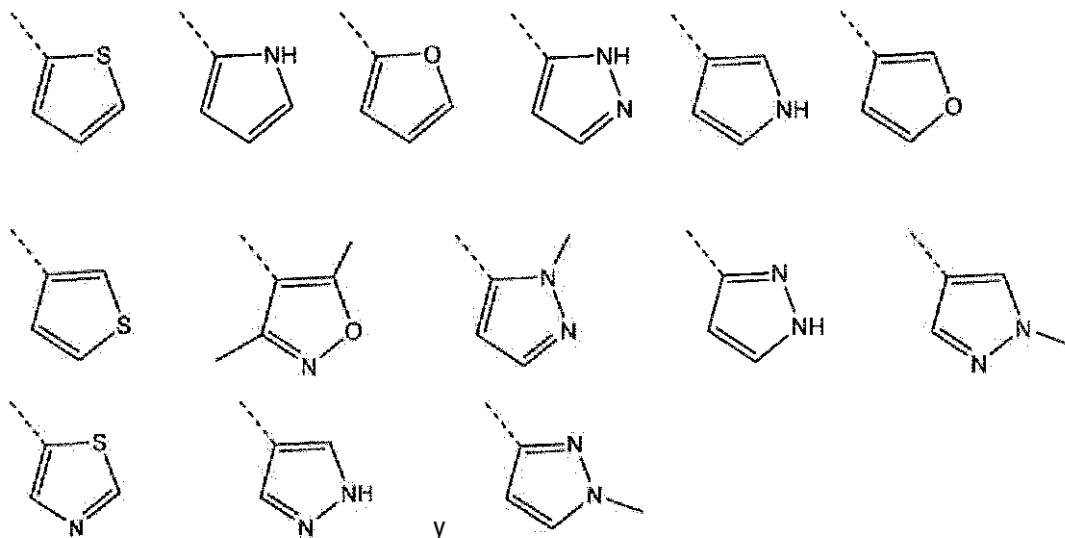
5 Un compuesto de fórmula (I) en donde R² es un grupo alquilo sustituido con una amina, por ejemplo, como en los compuestos 17, 20 y 21, se puede preparar como se ilustra a continuación.



Un compuesto de fórmula (I) en donde R² es un grupo heteroarilo, se puede preparar como se ilustra a continuación, en donde el anillo que contiene A, B, C y D representa un anillo de heteroarilo, por ejemplo, como en los compuestos 18 y 19.



En una realización específica, el anillo que contiene A, B, C y D, representa un anillo seleccionado del grupo que consiste en:



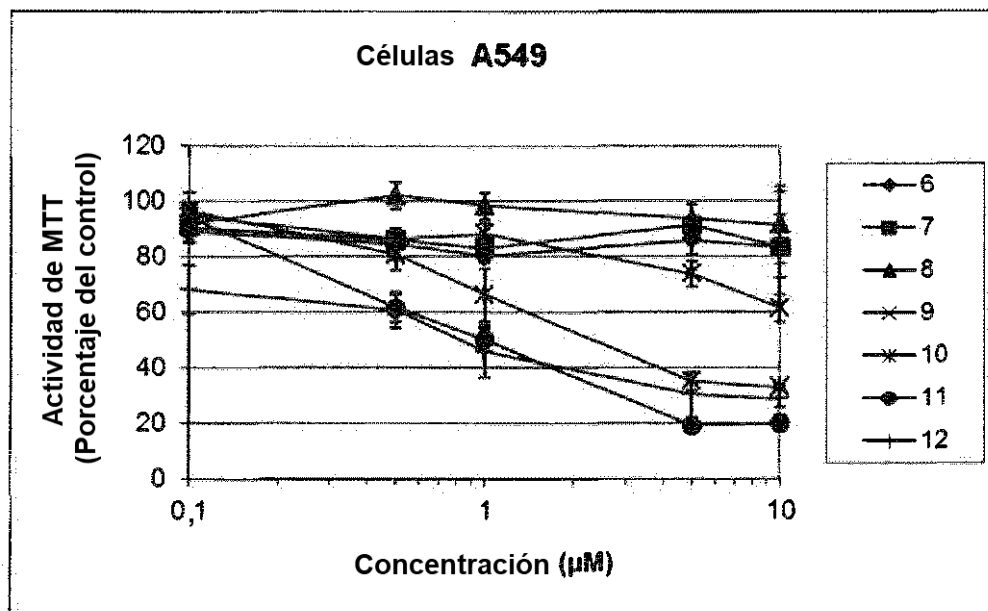
5 La actividad antineoplásica de un compuesto descrito se puede determinar usando modelos farmacológicos que son bien conocidos para el experto en la técnica, por ejemplo, el ensayo antineoplásico de las líneas celulares NCI-60. Se ensayaron compuestos de fórmula (I) representativos y se encontró que tenían actividad antineoplásica en este ensayo.

10 El efecto antineoplásico de un compuesto de la invención también se puede determinar usando el esquema de ensayo descrito a continuación en el ensayo A.

Ensayo A

15 El ensayo antineoplásico de 60 líneas de células tumorales humanas del Instituto Nacional del Cáncer se ha usado para indicar la actividad de tipo schweinfurthina de diferentes análogos. Además, se puede usar un procedimiento triple que permite un resultado más rápido. Este esquema de ensayo triple implica 1) ensayo de MTT en la línea celular SF-295 derivada de glioma humano sensible a schweinfurthina; 2) ensayo de MTT en la línea celular A549 derivada de cáncer de pulmón no microcítico humano resistente a schweinfurthina; y 3) observación microscópica de cambios de la morfología celular a las 24 y 48 horas. Los compuestos que presentan actividad de tipo schweinfurthina muestran un cambio notable en la morfología celular en concentraciones consistentes con la

- 5 actividad antineoplásica. Este esquema de ensayo triple es un método muy sencillo que ha identificado compuestos con éxito con y sin actividad de tipo schweinfurthina. Por consiguiente, en una realización, se describe un método para identificar un compuesto con actividad de tipo schweinfurthina, sometiendo el compuesto a 1) un ensayo de MTT en una línea celular SF-295 derivada de glioma humano sensible a schweinfurthina; 2) un ensayo de MTT en la línea celular A549 derivada de cáncer de pulmón no microcítico humano resistente a schweinfurthina; y 3) una observación microscópica de cambios de la morfología celular en uno o más tiempos de medición preseleccionados (p. ej., aproximadamente a las 24 o 48 horas).

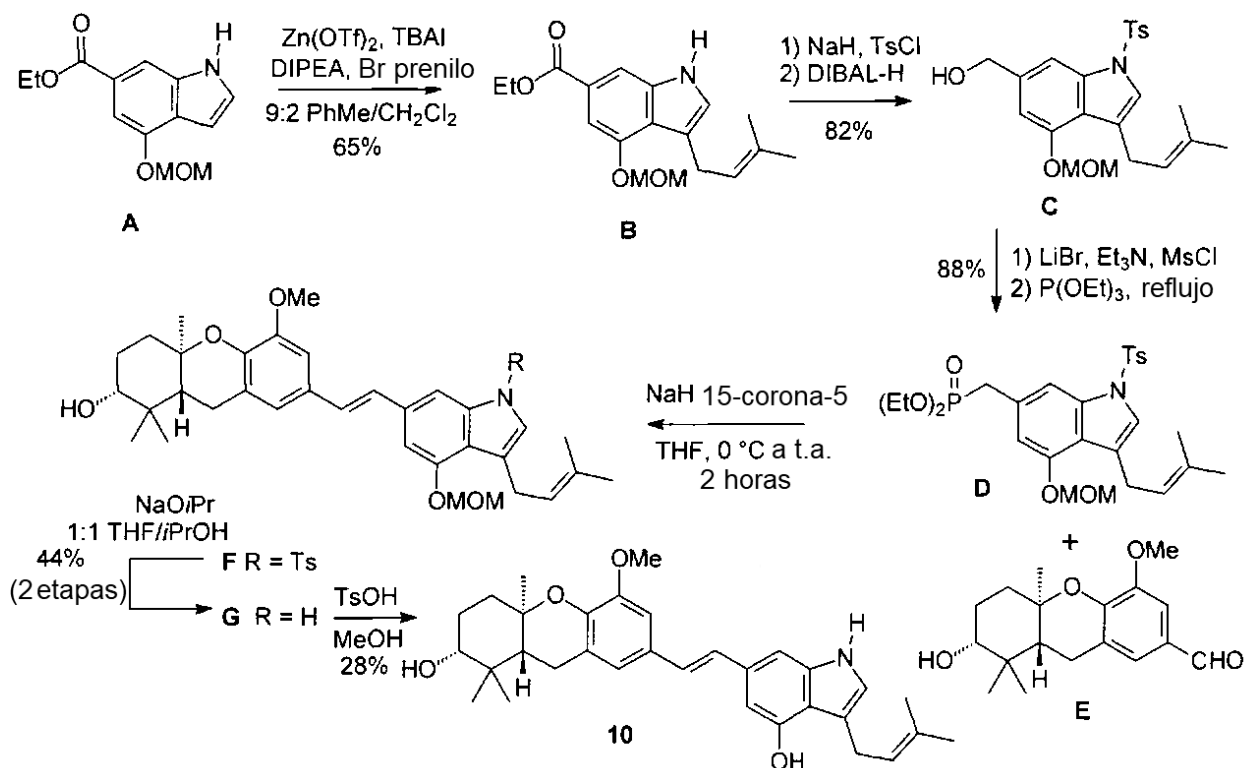


Compuesto	SF-295	A549
6	2,39	>10
7	0,47	>10
8	0,2	>10
9	0,02	>10
10	0,05	3
11	0,19	1,3
12	0,02	0,8
13	0,02	>10
14	0,04	10
15	0,05	

- 10 Se ha ensayado en los compuestos 7, 9 y 10 la solubilidad y permeabilidad usando un cribado de solubilidad cinética y un ensayo de permeabilidad de células CACO-2 y muestran mejor solubilidad o permeabilidad comparado con el compuesto 4 (en donde R^2 , R^3 y R^4 son cada uno H). Además, se ha encontrado que el compuesto 4 es un sustrato de la bomba de eflujo. Para el tratamiento de algunas enfermedades, puede ser beneficioso tener un agente terapéutico que no sea un sustrato de la bomba de eflujo. Se han ensayado compuestos representativos de la invención (p. ej., los compuestos 7, 9 y 10) y se ha encontrado que tienen menor actividad como sustratos de la bomba de eflujo comparados con el compuesto 4. Por consiguiente, los compuestos de fórmula I en donde al menos uno de R^2 , R^3 y R^4 es distinto de H, pueden tener menor actividad como sustratos de la bomba de eflujo y por lo tanto ser particularmente útiles como agentes terapéuticos. En una realización, R^2 es alquilo (C_1-C_{15}) o alquenilo (C_2-C_{15}). En una realización, R^3 es alquilo (C_1-C_{15}) o alquenilo (C_2-C_{15}). En una realización, R^4 es alquilo (C_1-C_6).
- 20 La invención ahora se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1 Síntesis del compuesto 10



5 Síntesis de B: Al indol A (1,00 g, 4,01 mmol), TBAI (739 mg, 2,00 mmol), y $Zn(OTf)_2$ (878 mg, 2,41 mmol) en una
mezcla de tolueno y CH₂Cl₂ 9:2 (22 ml) a t.a. se añadió DIPEA (0,77 ml, 4,41 mmol) y la mezcla de reacción se dejó
agitar durante 10 min. Se añadió gota a gota bromuro de prenilo (298 mg, 2,00 mmol). Después de 3 horas la
mezcla de reacción se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos
combinados se lavaron con H₂O, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación
10 final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 10% a 15%) dio el indol prenilado B (415 mg
65%) junto con material de partida A recuperado (540 mg): RMN ¹H δ 8,47 (s ancho, 1H), 7,79 (d, J = 1,2 Hz, 1H),
7,34 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 5,46 (m, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,37 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,65 (d, J = 6,6 Hz, 2H),
3,53 (s, 3H) 1,74 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,38 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C δ 167,6, 151,4, 137,4, 131,5, 124,6,
123,8, 123,7, 121,3, 116,7, 108,2, 102,8, 94,2, 60,7, 56,2, 25,7, 25,4, 17,7, 14,4; HRMS (EI⁺) calculado para
C₁₈H₂₃NO₄ [M⁺] 317,1627; encontrado 317,1631.

15 Alcohol C. Al indol B (315 mmol, 0,99 mmol) en THF a 0 °C se añadió NaH (50 mg, 1,25 mmol, dispersión en aceite
al 60%) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min. Después, se añadió TsCl (230 mg, 1,21 mmol), la
disolución se agitó durante 30 min y se añadió gota a gota DIBAL-H (0,71 ml, 4,0 mmol). Después de 30 min
adicionales, la reacción se inactivó con NH₄Cl (sat), se acidificó con HCl y se extrajo con EtOAc. Los extractos
orgánicos combinados se lavaron con Na₂CO₃ (sat), salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se
concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 34%) dio el
20 alcohol bencílico C (348 mg, 82%): RMN ¹H δ 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,13 (m,
1H), 6,85 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 5,41 - 5,39 (m, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,51 (d, J = 7,1 Hz, 2H) 3,46 (s, 3H) 2,37
(s ancho, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,76 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,68 (s, 3H); RMN ¹³C δ 151,8, 144,6, 139,1, 137,0, 135,2,
132,9, 129,7 (2C), 126,6 (2C), 122,7, 121,9, 121,8, 120,2, 105,9, 105,7, 94,1, 65,5, 56,1, 25,7, 25,6, 21,4, 17,7;
25 HRMS (EI⁺) calculado para C₂₃H₂₇NO₅S [M⁺] 429,1610; encontrado 429,1609.

30 Fosfonato de indol D. Al alcohol C (332 mg) en THF (15 ml) a 0 °C se añadió LiBr (537 mg, 6,18 mmol) y Et₃N (0,43
m, 3,09 mmol). La disolución se agitó durante 5 min y después se añadió gota a gota MsCl (0,18 ml, 2,32 mmol). La
reacción se dejó calentar a t.a., y después de 2 horas se inactivó por adición de disolución saturada de NaHCO₃ y se
extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron,
y el filtrado se concentró a vacío. El residuo resultante se disolvió en P(OEt)₃ (3 ml) y se calentó a reflujo. Al día
siguiente la disolución se dejó enfriar a t.a. y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos
orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a vacío. La purificación final por
35 cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH en Et₂O al 2%) dio el fosfonato de indol D (374 mg, 88%) en forma de
un sólido blanco céreo: RMN ¹H δ 7,75 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,57 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 1,1 Hz,
1H), 6,80 (m, 1H), 5,41 - 5,36 (m, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,00 (m, 4H), 3,51 - 3,47 (m, 5H), 3,22 (d, J_{PH} = 21,5 Hz, 2H),

2,33 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,0$ Hz, 6H); RMN ^{13}C δ 151,6 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$ Hz) 144,8, 137,1 (d, $J_{\text{CP}} = 3,1$ Hz), 135,4, 133,0, 129,7 (2C), 129,2 (d, $J_{\text{CP}} = 9,3$ Hz), 126,8 (2C), 122,7 (d, $J_{\text{CP}} = 1,6$ Hz), 121,8, 121,7 (d, $J_{\text{CP}} = 1,8$ Hz), 119,7 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$ Hz), 108,9 (d, $J_{\text{CP}} = 5,9$ Hz), 108,7 (d, $J_{\text{CP}} = 7,6$ Hz), 94,3, 62,1 (d, $J_{\text{CP}} = 6,7$ Hz, 2C), 56,1, 34,2 (d, $J_{\text{CP}} = 138,3$ Hz), 25,7, 25,6, 21,4, 17,7, 16,3 (d, $J_{\text{CP}} = 6,0$ Hz, 2C); RMN ^{31}P δ 26,9; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{NO}_7\text{PS}$ [M^+] 549,1950; encontrado 549,1959.

5 Análogo protegido G. Al aldehído E (44 mg, 0,15 mmol) y el fosfonato D (100 mg, 0,182 mmol) en THF (4 ml) a 0°C se añadió NaH (80 mg, 2,0 mmol, dispersión en aceite al 60%) y 15-corona-5 (2 gotas). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas. Después se inactivó por adición de NH_4Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío.

10 La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 50%) dio una mezcla del análogo protegido con *N*-Ts F y el análogo de indol no protegido G (55 mg) en forma de un aceite. El residuo mixto resultante se disolvió en una mezcla de THF y 2-propanol 1:1 (5 ml) a 0°C y se le añadió NaH (150 mg, exceso) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el

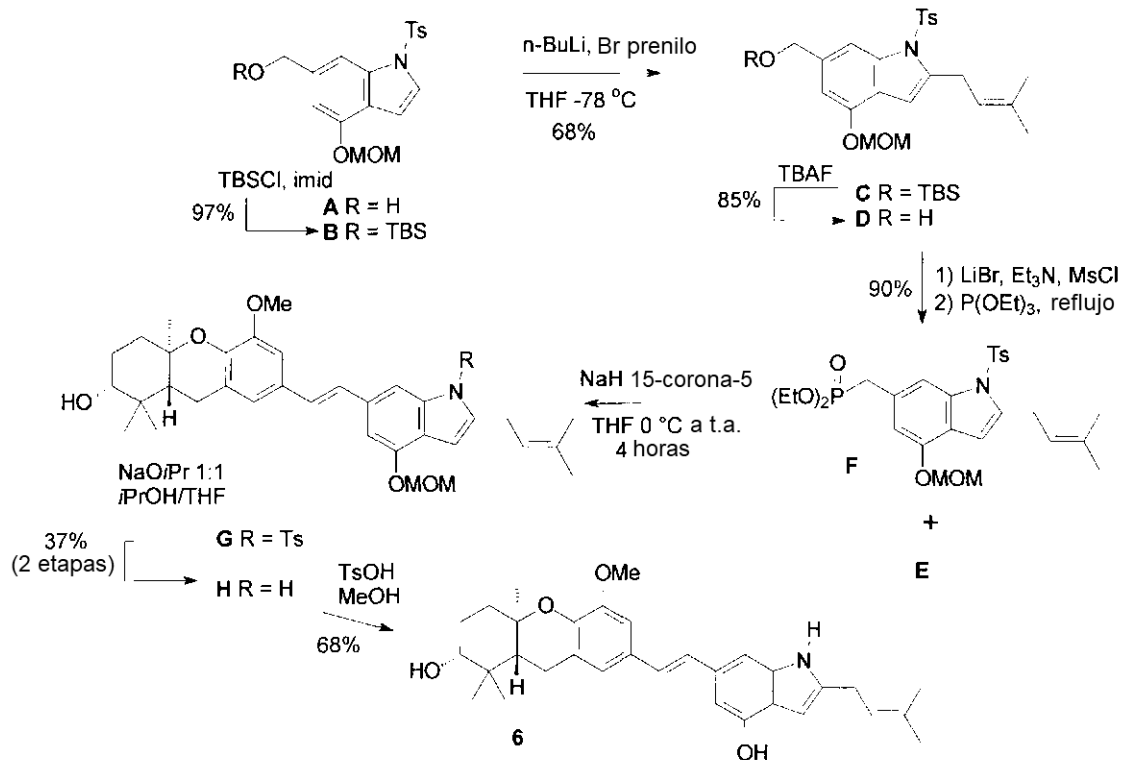
15 filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 50%) dio el análogo G (35 mg, 0,064 mmol) en forma de un aceite: RMN ^1H δ 7,95 (s ancho, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,99 - 6,98 (m, 2H), 6,92 - 6,90 (m, 2H), 6,87 (m, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 5,36 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,62 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,43 (dd, $J = 11,6, 3,8$ Hz, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 2H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,89 - 1,56 (m,

20 11H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 152,1, 148,9, 142,3, 138,6, 133,0, 131,2, 129,4, 127,6, 126,8, 124,1, 122,6, 120,9, 120,2, 117,5, 116,7, 106,9, 103,8, 100,9, 94,3, 78,0, 77,0, 56,1, 56,0, 46,8, 38,4, 37,7, 28,3, 27,3, 25,7, 25,6, 23,2, 19,8, 17,7, 14,3; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{43}\text{NO}_4$ [M^+] 545,3141; encontrado 545,3135.

25 Compuesto 10. Al análogo G (31 mg, 0,057 mmol) en MeOH (2 ml) a t.a. se añadió TsOH (75 mg, 0,39 mmol) y el matraz de reacción se envolvió en papel de aluminio. Después de 10 horas la reacción se inactivó vertiéndola en NaHCO_3 (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con Na_2CO_3 (sat), salmuera, y se secaron (MgSO_4), se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 50%) dio el compuesto 10 (8 mg, 28%) en forma de un aceite amarillo: RMN ^1H δ 7,90 (s ancho 1H), 6,99 - 6,96 (m, 3H), 6,89 - 6,85 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,91 (s ancho, 1H), 5,54 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,44 (dd, $J = 11,6, 3,7$ Hz, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,16 - 2,10 (m, 1H), 1,90 - 1,55 (m,

30 5H), 1,84 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 150,1, 148,9, 139,2, 135,1, 133,6, 129,8, 129,4, 127,3, 127,1, 125,1, 122,6, 121,0, 120,3, 116,4, 115,2, 106,9, 102,8, 102,8, 78,1, 56,0, 46,8, 38,4, 37,7, 28,3, 27,4, 25,8, 25,7, 23,2, 19,8, 17,7, 14,3; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{NO}_4$ [M^+] 501,2879; encontrado 501,2874.

Ejemplo 2 Síntesis del compuesto 6.



Alcohol protegido con sililo B. Al alcohol A (1,09 g, 3,01 mmol) en CH_2Cl_2 (50 ml) a 0°C se añadió imidazol (502 mg, 7,53 mmol) y TBSCl (500 mg, 3,31 mmol) y después la disolución se dejó calentar a t.a. Al día siguiente, la disolución se inactivó por adición de NH_4Cl (sat), y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 8%) dio el alcohol protegido con sililo B (1,39 g, 97%): RMN ^1H δ 7,75 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,5, 0,6$ Hz, 2H), 6,88 (m, 1H), 6,73 (dd, $J = 3,7, 0,8$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,12 (s, 6H); ^{13}C δ 150,3, 144,8, 139,8, 136,1, 135,3, 129,8 (2C), 168,8 (2C), 124,9, 120,7, 105,8, 105,9, 104,9, 94,7, 65,2, 56,1, 25,9 (3C), 21,5, 18,3, -5,2 (2C); HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$ [M^+] 475,1849; encontrado 475,1856.

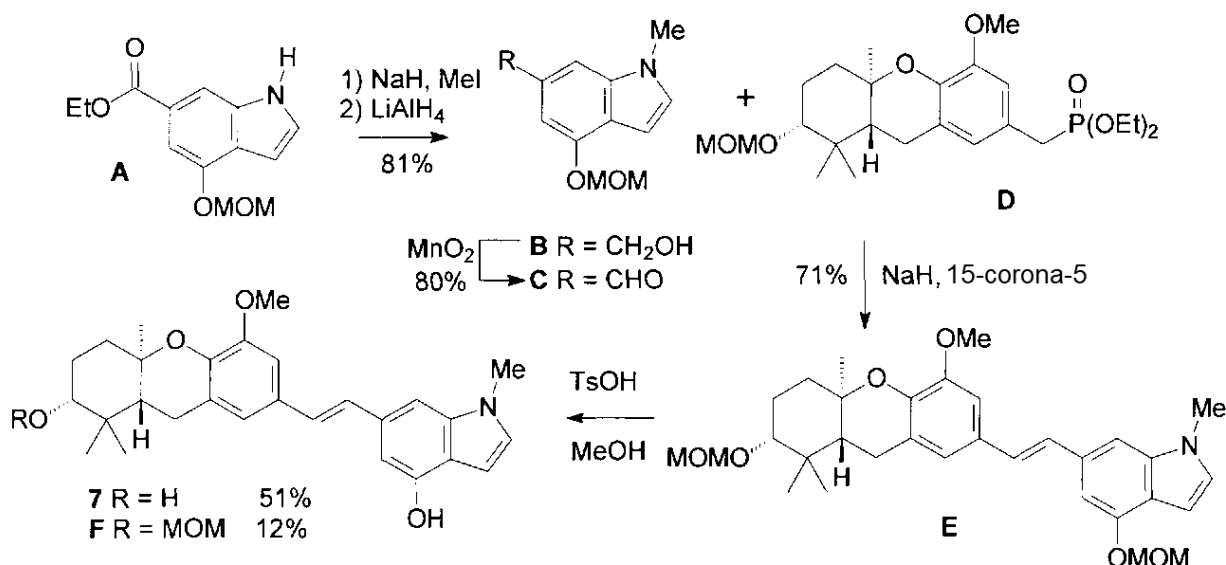
Indol prenilado C. Al indol protegido con sililo B (724 mmol, 1,52 mmol) en THF se añadió unos cuantos tamices moleculares de 4 Å y la mezcla se enfrió a -78°C . Después, se añadió $n\text{-BuLi}$ (0,75 ml, 2,3 M en hexanos), la mezcla se agitó durante 20 min y se añadió bromuro de prenilo (420 mmol, 2,82 mmol). Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de NH_4Cl (sat), y se extrajo con Et_2O . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 5%) dio prenil-indol C (560 mg, 68%) así como material de partida recuperado (76 mg, 10%): RMN ^1H δ 7,91 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,73 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,25 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,47 (m, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,74 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,71 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,20 (s, 6H); RMN ^{13}C δ 149,5, 144,5, 139,9, 138,7, 138,6, 136,5, 134,5, 129,7 (2C), 126,3 (2C), 119,8, 119,6, 106,5, 106,3, 105,3, 94,8, 65,5, 56,0, 27,9, 25,9 (3C), 25,7, 21,4, 18,3, 17,7, -5,2 (2C); HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$ [M^+] 543,2475; encontrado 543,2476.

Alcohol D. Al alcohol protegido con sililo C (682 mg, 1,26 mmol) en THF (20 ml) a t.a. se añadió TBAF (1,88 ml, 1,0 M en THF). Después de 2 horas la reacción se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 30 a 45%) dio alcohol el D (461 mg, 85%): RMN ^1H δ 7,84 (s, 1H), 7,74 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,93 (s, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,38 (m, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 3,64 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,60 (s ancho, 1H), 2,31 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,61 (s, 3H); ^{13}C δ 149,5, 144,6, 140,1, 138,5, 138,1, 136,2, 134,7, 129,7 (2C), 126,2 (2C), 119,9, 119,5, 107,2, 106,7, 105,2, 94,5, 65,7, 56,1, 27,8, 25,7, 21,4, 17,6; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5\text{S}$ [M^+] 317,1627; encontrado 317,1631.

Fosfonato F. Al alcohol bencílico D (333 mg, 0,775 mmol) en THF se añadió LiBr (540 mg, 6,20 mmol) y Et_3N (0,44 ml, 3,10 mmol) y la disolución se enfrió a 0°C . Después de 15 min se añadió gota a gota MsCl (0,19 ml, 2,46 mmol).

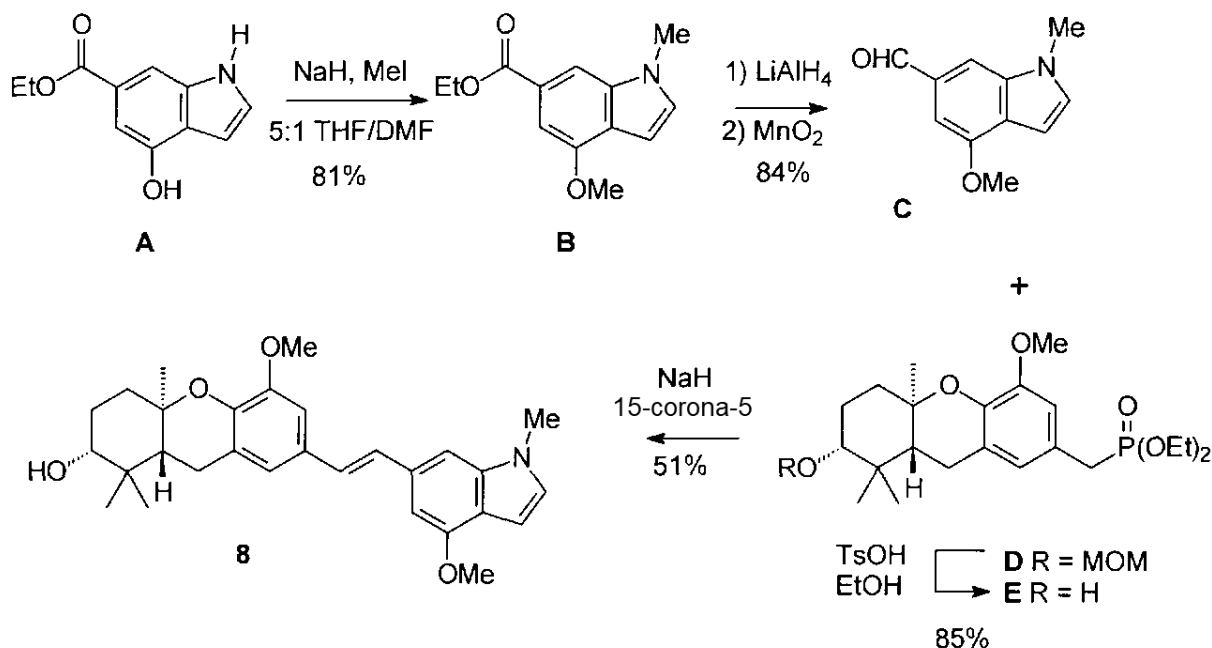
- La reacción se dejó agitar y se calentó lentamente a t.a. Después de 2 horas, cuando se había completado por análisis por TLC, se inactivó por adición de H₂O y se extrajo con Et₂O. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadió P(OEt)₃ (3 ml) y la disolución se calentó a reflujo durante la noche. Al día siguiente, la disolución se dejó enfriar a t.a. y después se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄), y se filtró y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 50 a 70%) dio el fosfonato de indol F (384 mg, 90%): RMN ¹H δ 7,82 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,43 (s, 1H), 5,40 - 5,35 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,07 - 3,94 (m, 4H), 3,64 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,26 (d, J_{PH} = 21,3 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 1,26 (t, J = 7,1 Hz, 6H); RMN ¹³C δ 149,3 (d, J_{CP} = 3,1 Hz) 144,6, 140,0 (d, J_{CP} = 1,9 Hz), 138,5 (d, J_{CP} = 3,1 Hz), 136,2, 134,7, 129,9 (2C), 128,1 (d, J_{CP} = 9,3 Hz), 126,3 (2C), 119,5, 119,4 (d, J_{CP} = 3,1 Hz), 109,9 (d, J_{CP} = 7,4 Hz), 109,5 (d, J_{CP} = 6,1 Hz), 105,2, 94,8, 62,2 (d, J_{CP} = 6,9 Hz, 2C), 56,2, 34,2 (d, J_{CP} = 137,7 Hz), 27,8, 25,6, 21,4, 17,7, 16,2 (d, J_{CP} = 5,9 Hz, 2C); RMN ³¹P δ 27,3; HRMS (EI⁺) calculado para C₂₇H₃₆NO₇PS [M⁺] 549,1950; encontrado 549,1943.
- Análogo protegido H. Al fosfonato F (74 mg, 0,14 mmol) y el aldehído E (30 mg, 0,10 mmol) en THF (2 ml) a 0°C se añadió NaH (50 mg, 1,25 mmol, dispersión en aceite al 60%) y 15-corona-5 (3 gotas). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 horas, después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y después se concentraron a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 50%) dio una mezcla del *N*-tosil-indol G y el indol no protegido H. Al residuo mixto en THF y 2-propanol 1:1 (3 ml) a 0°C se añadió NaH (120 mg, 3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de NH₄Cl (sat), se diluyó con H₂O, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera y se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 50%) dio el indol H (20 mg, 37% (2 etapas)) en forma de un aceite: RMN ¹H δ 7,92 (s ancho, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,02 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 6,94 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,31 (m, 1H), 5,40 (m, 1H) 5,36 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,56 (s, 3H), 3,49 - 3,39 (m, 3H), 2,74 - 2,71 (m, 2H), 2,18 - 2,10 (m, 1H), 1,90 - 1,60 (m, 5H), 1,79 (s, 3H), 1,74 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); RMN ¹³C δ 150,1, 148,9, 142,3, 138,3, 137,5, 134,6, 132,1, 129,5, 127,8, 126,4, 122,6, 120,1, 120,1, 119,9, 107,1, 106,9, 103,5, 102,3, 95,0, 78,1, 77,0, 56,1, 56,0, 46,8, 38,4, 37,7, 28,3, 27,4, 27,1, 25,7, 23,2, 19,9, 17,8, 14,3; HRMS (EI⁺) calculado para C₃₄H₄₃NO₅ [M⁺] 545,3141; encontrado 545,3135.
- Compuesto 6. Al análogo H (8 mg, 0,015 mmol) en MeOH (0,8 ml) en un matraz envuelto en papel de aluminio se añadió TsOH (25 mg, 0,13 mmol) y la reacción se dejó agitar. Después de 10 horas la reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía radial (EtOAc en hexanos al 50%) dio el compuesto 6 (5 mg, 68%) en forma de un aceite amarillo claro: RMN ¹H (CD₃OD δ 6,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,95 (m, 2H), 6,90 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,46 - 5,41 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,44 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 3,37 (dd, J = 10,8, 3,9 Hz, 1H), 2,76 - 2,73 (m, 2H), 2,07 - 2,02 (m, 1H), 1,85-1,60 (m, 4H), 1,79 (s, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,88 (s, 3H); RMN ¹³C δ 150,5, 150,1, 143,2, 140,1, 139,4, 134,3, 132,9, 131,4, 129,3, 126,6, 124,0, 122,2, 121,4, 119,4, 108,0, 103,4, 102,0, 96,7, 78,7, 78,1, 56,4, ~49*, 39,5, 38,9, 29,0, 28,0, 27,9, 25,9, 24,1, 20,2, 17,8, 14,9; HRMS (EI⁺) calculado para C₃₂H₃₉NO₆ [M⁺] 502,2957; encontrado 502,2956. * Enmascarado por el disolvente.

Ejemplo 3 Síntesis del compuesto 7



- Alcohol B. Al indol A (202 mg, 0,81 mmol) en THF (10 ml) a 0°C se añadió NaH (49 mg, 1,2 mmol, dispersión en aceite mineral al 60%) seguido después de 5 min de Mel (0,06 ml, 0,96 mmol), y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas. Después se añadió LiAlH₄ (92 mg, 2,42 mmol), la disolución se dejó agitar durante 1 h y después se inactivó con NH₄Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 40%) dio el alcohol bencílico B (146 mg, 81%, 2 etapas) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ¹H δ 6,96 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,53 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,48 (s, 3H), 2,68 (s ancho, 1H); RMN ¹³C δ 150,3, 138,1, 135,7, 127,8, 118,9, 102,6, 102,2, 97,9, 94,4, 65,8, 56,0, 32,8; HRMS (EI⁺) calculado para C₁₂H₁₅NO₃ [M⁺] 221,1052; encontrado 221,1042.
- Aldehído C. Al alcohol B (73 mg, 0,33 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) a t.a. se añadió MnO₂ (430 mg, 4,9 mmol) y la mezcla resultante se dejó agitar durante 4 horas, después se filtró a través de celite, y se lavó con EtOAc. El disolvente se separó a vacío para dar el aldehído C (58 mg, 80%) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ¹H δ 9,98 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,54 (s, 3H); RMN ¹³C δ 192,2, 150,7, 137,4, 131,8, 131,7, 124,8, 108,5, 102,0, 99,2, 94,5, 56,2, 33,2; HRMS (EI⁺) calculado para C₁₂H₁₃NO₃ [M⁺] 219,0895; encontrado 219,0889.
- Estilbeno E. Al aldehído C (11 mg, 0,05 mmol) y el fosfonato D (27 mg, 0,06 mmol) en THF (1,5 ml) a t.a. se añadió NaH (40 mg, 1,0 mmol, dispersión en aceite al 60%). Después la mezcla de reacción se dejó agitar durante 6 horas, se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y después se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (Et₂O en hexanos al 50%) dio el estilbeno E (19 mg, 71%) en forma de un aceite amarillo claro: RMN ¹H δ 7,11 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,92 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 5,39 (s, 2H), 4,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,66 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 3,29 (dd, *J* = 11,5, 4,0 Hz, 1H), 2,74 - 2,71 (m, 2H), 2,17 - 2,12 (m, 1H), 1,87 - 1,57 (m, 4H), 1,25 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,92 (s, 3H); RMN ¹³C δ 150,7, 148,9, 142,3, 138,4, 132,7, 129,3, 128,2, 127,7, 126,8, 122,6, 120,2, 119,5, 106,7, 102,3, 101,5, 98,4, 96,1, 94,8, 76,9, 56,1, 55,7, 55,6, 47,0, 38,2, 37,6, 33,0, 30,3, 29,7, 25,3, 23,1, 19,8, 15,1; HRMS (EI⁺) calculado para C₃₂H₄₁NO₆ [M⁺] 535,2934; encontrado 535,2919.
- Compuesto 7. Al estilbeno E (19 mg 0,035 mmol) en una mezcla de THF y MeOH 1:1 (2 ml) se añadió TsOH (30 mg, 0,16 mmol) y la disolución resultante se dejó agitar a t.a. durante la noche. Después se inactivó por adición de NaHCO₃ (sat) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se filtraron y después se concentraron a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 40%) dio el compuesto 7 (8 mg, 51%) en forma de un aceite amarillo claro junto con el análogo protegido con MOM F (2 mg, 12%). Para el análogo 7: RMN ¹H δ 7,05 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,50 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 5,24 (s ancho, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,44 (dd, *J* = 11,6, 3,8 Hz, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,17 - 2,11 (m 1H), 1,90 - 1,55 (m 5H), 1,25 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); RMN ¹³C δ 148,9, 148,9, 142,3, 138,8, 132,9, 129,3, 128,2, 127,5, 127,0, 122,6, 120,3, 117,8, 106,6, 101,6, 101,5, 97,4, 78,0, 56,0, 46,7, 38,4, 37,6, 33,1, 29,7, 28,2, 27,3, 19,8, 14,3; HRMS (EI⁺) calculado para C₂₈H₃₃NO₄ [M⁺] 447,2410; encontrado 447,2422.

Ejemplo 4 Síntesis del compuesto 8



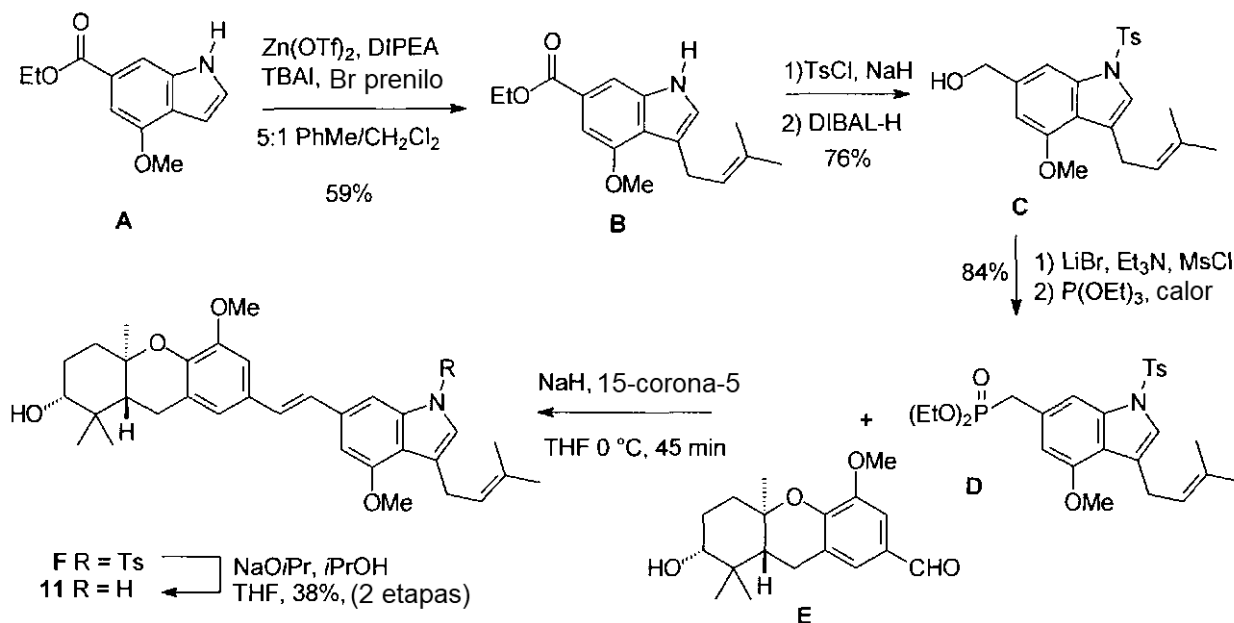
Síntesis del dimetil indol B. Al indol A (500 mg, 2,43 mmol) en una mezcla de THF y DMF (5:1) a 0°C se añadió NaH (224 mg, 5,6 mmol, en forma de una dispersión en aceite al 60%), seguido, después de 20 min, de MeI (0,34 ml, 5,35 mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 horas, después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat), y finalmente se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 20%) dio el indol B (460 mg, 81%) en forma de un sólido blanco con espectros de RMN de ¹H y ¹³C idénticos a los de material previamente sintetizado por una ruta alternativa.

Aldehído C. Al indol B (54 mg, 0,24 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadió LiAlH₄ (28 mg, 0,73 mmol), y la reacción se dejó calentar a t.a. a lo largo de 50 min. Después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), y se filtraron, y el disolvente se separó a vacío. Después, el residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió MnO₂ (315 mg, 3,62 mmol). Después la mezcla de reacción se dejó agitar durante 4 horas, se filtró a través de celite y el disolvente se separó a vacío para dar el aldehído C (38 mg, 84%, para 2 etapas) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ¹H δ 9,98 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,17 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,64 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,85 (s, 3H); RMN ¹³C δ 192,2, 153,5, 137,0, 132,0, 131,4, 124,2, 109,3, 99,4, 97,1, 55,4 33,2; HRMS (EI⁺) calculado para C₁₁H₁₁NO₂ [M⁺] 189,0790; encontrado 189,0787.

Fosfonato E. Al fosfonato D⁴⁵ (81 mg, 0,17 mmol) en EtOH (3 ml) se añadió TsOH (80 mg, 0,42 mmol) y el matraz de reacción se envolvió en papel de plata. La disolución se dejó agitar durante 2 días, después se inactivó por adición de NaHCO₃ (sat), y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y después se concentraron a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH en Et₂O al 3%) dio el fosfonato E (62 mg, 85%) en forma de un aceite incoloro cuyos espectros de RMN de ¹H y ¹³C estaban de acuerdo con los de material preparado por otra ruta.

Compuesto 8. Al fosfonato E (31 mg, 0,073 mmol) y el aldehído C (12 mg, 0,063 mmol) en THF (1 ml) se añadió NaH (40 mg, 1,0 mmol, dispersión en aceite al 60%) y 15-corona-5 (1 gota). La disolución se dejó agitar durante la noche, después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y finalmente se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 45%) dio el compuesto 8 (15 mg, 51 %) en forma de un aceite amarillo: RMN ¹H δ 7,11 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 7,04 - 6,99 (m, 2H), 6,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,55 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 11,7, 4,0 Hz, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,17 - 2,12 (m 1H), 1,90 - 1,60 (m, 5H), 1,27 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); RMN ¹³C δ 153,3, 148,9, 142,3, 138,3, 132,6, 129,4, 128,0, 127,9, 126,6, 122,6, 120,2, 118,8, 106,7, 101,8, 98,5, 97,2, 78,0, 77,0, 56,0, 55,3, 46,7, 38,4, 37,6, 33,1, 28,3, 27,4, 23,2, 19,8, 14,3; HRMS (EI⁺) calculado para C₂₉H₃₅NO₄ [M⁺] 461,2566; encontrado 461,2569.

Ejemplo 5 Síntesis del compuesto 11



Indol prenilado B. Al indol A (388 mg, 1,77 mmol), TBAI (360 mg, 0,98 mmol), y Zn(OTf)_2 (436 mg, 1,2 mmol) en una mezcla de tolueno y CH_2Cl_2 5:1 (12 ml) a t.a. se añadió DIPEA (0,38 ml, 2,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min. Se añadió gota a gota bromuro de prenilo (126 mg, 0,88 mmol). Después de 2 horas la mezcla de reacción se inactivó por adición de NH_4Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H_2O , se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 10% a 15%) dio el indol prenilado B (209 mg, 59%) junto con el indol A recuperado como se esperaba⁹⁴ (149 mg): RMN^1H δ 8,31 (s ancho, 1H), 7,74 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 7,15 (d, $J = 0,5$ Hz, 1H), 6,93 (m, 1H), 5,47 - 5,42 (m, 1H), 4,39 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,75 (s, 3H), 1,72 (s, 3H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); RMN^{13}C δ 167,8, 154,4, 137,1, 131,5, 124,6, 123,7, 123,2, 120,8, 117,1, 107,4, 99,8, 60,7, 55,3, 25,7, 25,4, 17,7, 14,4; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [M^+] 287,1521; encontrado 287,1523.

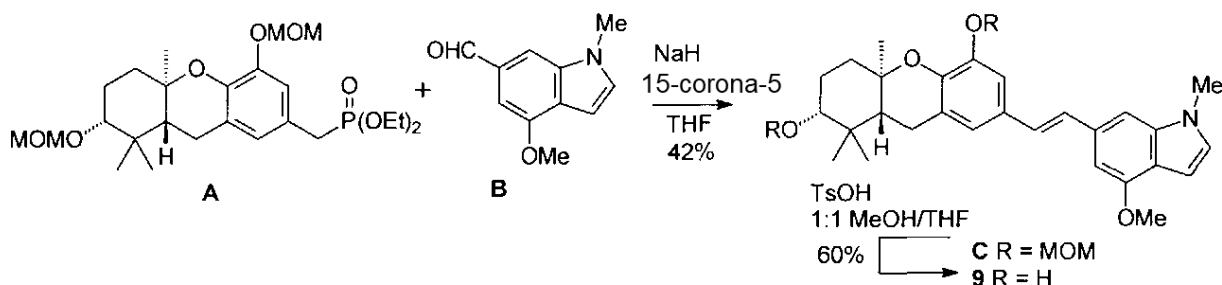
Alcohol C. A una disolución del indol B (18 mg, 0,06 mmol) en THF (3 ml) a t.a. se añadió NaH (5 mg, 0,13 mmol, dispersión en aceite al 60%) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante 10 min. Después se añadió TsCl (15 mg, 0,08 mmol), la disolución se agitó durante 2 horas y después se añadió gota a gota DIBAL-H (0,05 ml, 0,44 mmol). Después de 30 min adicionales, la reacción se inactivó por adición de NH_4Cl (sat), se vertió en EtOAc, se acidificó con HCl 1 M, y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO_3 (sat), y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 35%) dio el alcohol bencílico C (19 mg, 76%): RMN^1H δ 7,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,53 (s, 1H), 7,15 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 5,39 - 5,35 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,49 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,68 (s, 3H); RMN^{13}C δ 154,7, 144,6, 139,0, 136,9, 135,2, 132,9, 129,7 (2C), 126,6, (2C), 123,1, 121,8, 121,5, 119,8, 104,9, 102,9, 65,7, 55,2, 25,7, 25,6, 21,4, 17,7; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{S}$ [M^+] 399,1504; encontrado 399,1508.

Fosfonato D. Al alcohol C (102 mg, 0,25 mmol) en THF (5 ml) a 0°C se añadieron LiBr (133 mg, 1,53 mmol) y Et_3N (0,11 ml, 0,79 mmol). La disolución se agitó durante 5 min, se añadió gota a gota MsCl (0,05 ml, 0,65 mmol), y la reacción se dejó calentar a t.a. Después de 2 horas se inactivó por adición de NH_4Cl (sat), se extrajo con Et_2O , se secó (MgSO_4) y se filtró, y el filtrado se concentró a vacío. Al residuo resultante se añadió P(OEt)_3 (2 ml) y la disolución se calentó a 130°C y se dejó agitar durante la noche. Al día siguiente, la disolución se dejó enfriar a t.a. y el disolvente se separó a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH en Et_2O al 2%) dio el indol-fosfonato D (111 mg, 84%) en forma de un aceite incoloro: RMN^1H δ 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J_{\text{HP}} = 2,3$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,07 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,40 - 5,34 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,48 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,23 (d, $J_{\text{HP}} = 21,5$ Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,76 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H); RMN^{13}C δ 154,3 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$ Hz), 144,4, 136,9 ($J_{\text{CP}} = 2,9$ Hz), 135,2, 132,9, 129,7 (2C), 129,1 ($J_{\text{CP}} = 9,8$ Hz), 126,7 (2C), 123,1 (d, $J_{\text{CP}} = 1,7$ Hz), 121,7, 121,3 (d, $J_{\text{CP}} = 1,6$ Hz), 119,3 (d, $J_{\text{CP}} = 3,2$ Hz), 107,8 (d, $J_{\text{CP}} = 7,8$ Hz), 105,8 (d, $J_{\text{CP}} = 5,6$ Hz), 62,0 (d, $J_{\text{CP}} = 2,9$ Hz, 2C), 55,2, 34,2 (d, $J_{\text{CP}} = 138,2$ Hz), 25,7, 25,6, 21,4, 17,7, 16,3 (d, $J_{\text{CP}} = 6,0$ Hz, 2C); RMN^{31}P δ 26,2; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_6\text{PS}$ [M^+] 519,1844; encontrado 519,1843.

Compuesto 11. Al fosfonato D (45 mg, 0,089 mmol) y el aldehído E (21 mg, 0,069 mmol) en THF (1 ml) a 0°C se añadió NaH (40 mg, 1,0 mmol, dispersión en aceite al 60%) y 15-corona-5 (2 gotas). La mezcla de reacción se dejó

agitar durante 45 min, después se inactivó por adición de NH_4Cl (sat), y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), y se filtraron, y después el filtrado se concentró a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 20% a 50%) dio una mezcla de indol protegido y no protegido (26 mg). Esta mezcla se trató con $\text{NaO}i\text{-Pr}$ en THF (3 ml), generado en el sitio a partir de NaH (160 mg, 4 mol, dispersión en aceite al 60%) e $i\text{-PrOH}$, y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de H_2O y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 45%) dio el indol 11 (13,5 mg, 38% (2 etapas)) en forma de un aceite amarillo claro: RMN ^1H δ 7,90 (s ancho, 1H), 7,03 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,96 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,91 (m, 1H), 6,88 (m, 1H), 6,79 - 6,78 (m, 1H), 6,68 (s, 1H) 5,49 - 5,44 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,61 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,46 - 3,41 (m, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,17 - 2,10 (m, 1H), 1,91 - 1,59 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,11 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 155,0, 148,9, 142,3, 138,3, 132,9, 131,2, 129,5, 127,9, 126,5, 124,0, 122,6, 120,5, 120,2, 117,2, 117,0, 106,9, 103,3, 97,4, 78,1, 77,0, 56,0, 55,1, 46,8, 38,3, 37,7, 28,3, 27,3, 25,8, 25,6, 23,3, 19,8, 17,7, 14,3; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{NO}_4$ [M^+] 515,3036; encontrado 515,3040.

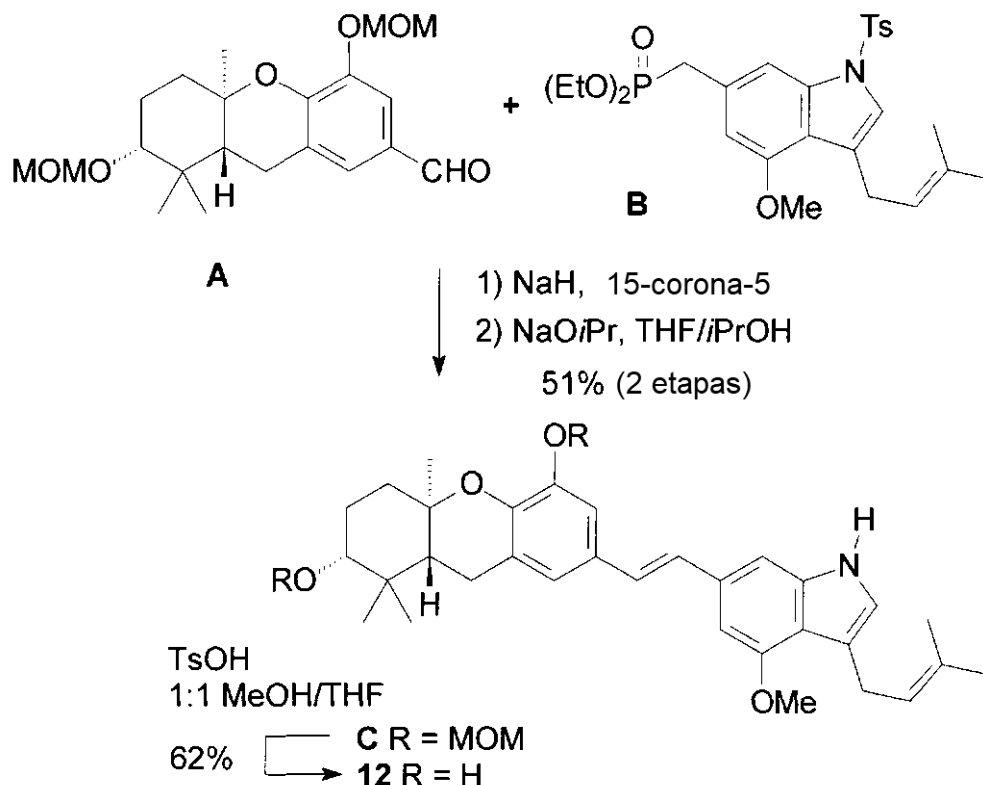
Ejemplo 6 Síntesis del compuesto 9



Compuesto C. Al aldehído B (15 mg, 0,08 mmol) y el fosfonato A (48 mg, 0,10 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió NaH (40 mg, 1,0 mmol, dispersión en aceite al 60%) y 15-corona-5 (2 gotas) y la mezcla de reacción se dejó calentar a t.a. Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de NH_4Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 20%) dio el análogo C (18 mg, 42%) en forma de un aceite amarillo claro: RMN ^1H δ 7,17 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 5,21 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (dd, J = 11,5, 3,9 Hz, 1H), 2,75 - 2,72 (m, 2H), 2,13 - 1,97 (m, 2H), 1,80 - 1,57 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 153,3, 146,2, 143,6, 138,3, 132,7, 129,6, 128,2, 127,8, 126,4, 123,2, 121,7, 118,9, 113,4, 101,8, 98,5, 97,3, 96,2, 95,9, 84,0, 76,9, 56,2, 55,6, 55,3, 47,1, 38,3, 37,7, 33,0, 27,3, 25,3, 23,2, 19,9, 15,1; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{NO}_6$ [M^+] 535,2934; encontrado 535,2933.

Compuesto 9. Al análogo protegido con di-MOM C (18 mg, 0,034 mmol) en MeOH:THF 1:1 (0,8 ml) protegido de la luz ambiente, se añadió TsOH (50 mg, exceso) y la disolución resultante se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó por adición de NH_4Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 50%) dio el compuesto 9 (9 mg, 60%) en forma de un aceite verde claro: RMN ^1H δ 7,08 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00 - 6,95 (m, 2H), 6,94 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,46 (s ancho, 1 OH), 4,01 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 11,3, 4,0 Hz, 1H), 2,74 - 2,70 (m, 2H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,91 - 1,60 (m, 4H), 1,55 (s ancho, 1 OH), 1,26 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); RMN ^{13}C δ 153,3, 145,2, 139,7, 138,4, 132,7, 130,3, 128,3, 127,9, 126,5, 122,0, 119,2, 118,9, 119,4, 101,8, 98,5, 97,3, 77,9, 77,9, 55,3, 47,2, 38,5, 37,7, 33,0, 28,2, 27,3, 22,7, 20,2, 14,3; HRMS (EI^+) calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ [M^+] 447,2410; encontrado 447,2404.

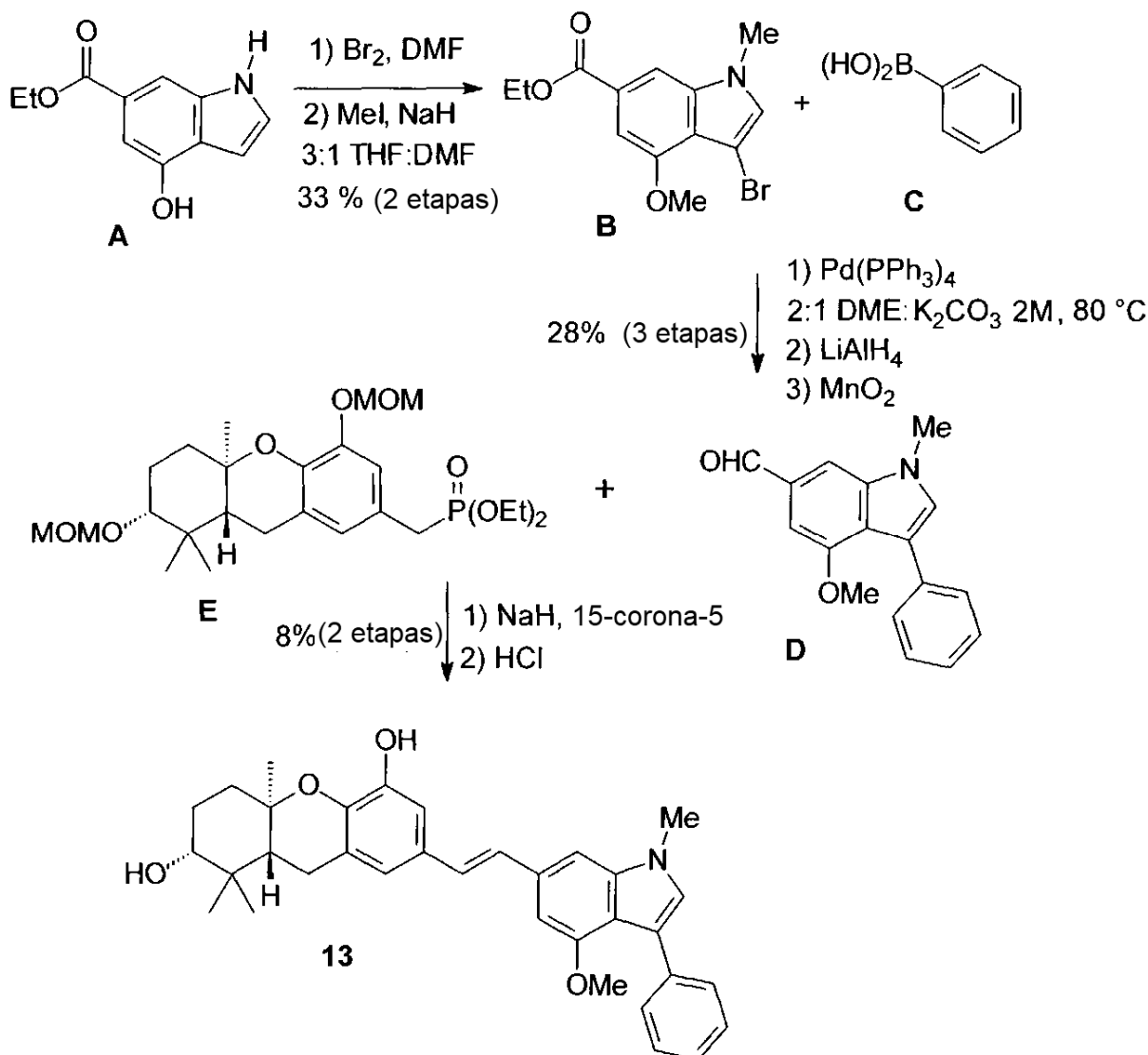
Ejemplo 7 Síntesis del compuesto 12



Compuesto C. Al fosfonato B (45 mg, 0,089 mmol) y el aldehído A (25,7 mg, 0,068 mmol) en THF (3 ml) a 0°C se añadió NaH (50 mg, 1,25 mmol, dispersión en aceite al 60%) y 15-corona-5 (2 gotas). La reacción se dejó calentar a t.a. y después se dejó agitar durante 4 horas. A la mezcla de reacción se añadieron 2-propanol (3 ml) y NaH (40 mg, 1,0 mmol, dispersión en aceite al 60%) y la disolución se dejó agitar. Después de 20 horas la reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos al 40%) dio el indol C (20 mg, 51% para 2 etapas) en forma de un aceite amarillo claro: RMN ¹H δ 7,89 (s ancho, 1H), 7,15 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,97 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,49 - 5,44 (m, 1H), 5,25 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 5,20 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (dd, *J* = 11,6, 3,9 Hz, 1H), 2,75 - 2,71 (m, 2H), 2,13 - 1,94 (m, 2H), 1,75 - 1,55 (m, 3H), 1,75 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,91 (s, 3H); RMN ¹³C δ 155,0, 146,2, 143,6, 138,3, 132,9, 131,2, 129,6, 128,0, 126,3, 124,7, 123,3, 121,7, 120,5, 117,2, 117,0, 113,4, 103,4, 97,4, 96,2, 95,9, 84,0, 76,9, 56,2, 55,6, 55,1, 47,1, 38,3, 37,7, 27,4, 25,8, 25,6, 25,3, 23,2, 19,9, 17,7, 14,3; HRMS (EI⁺) calculado para C₃₆H₄₇NO₆ [M⁺] 589,3426; encontrado 589,3416.

Compuesto 12. Al análogo protegido C (12,2 mg, 0,021 mmol) se añadió THF/MeOH 1:1 (2 ml) y TsOH (35 mg, 0,184 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Al día siguiente, la mezcla de reacción se inactivó por adición de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se filtraron, y el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 25% a 50%) dio el compuesto 12 (6,4 mg, 62%) en forma de un aceite: RMN ¹H δ 7,89 (s ancho, 1H), 7,01 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,97 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 16,2 Hz, 1H), 6,80 - 6,78 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,49 - 5,44 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,45 (dd, *J* = 11,2, 4,0 Hz, 1H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,93 - 1,58 (m, 5H), 1,75 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,89 (s, 3H); RMN ¹³C δ 155,0, 145,2, 139,7, 138,3, 132,9, 131,2, 130,3, 128,2, 126,4, 124,1, 122,0, 120,5, 119,2, 117,2, 117,1, 109,4, 103,4, 97,4, 77,9, 77,8, 55,1, 47,2, 38,5, 37,7, 28,2, 27,3, 25,8, 25,6, 22,7, 20,2, 17,7, 14,3; HRMS (EI⁺) calculado para C₃₂H₃₉NO₄ [M⁺] 501,2879; encontrado 501,2881.

Ejemplo 8 Síntesis del compuesto 13



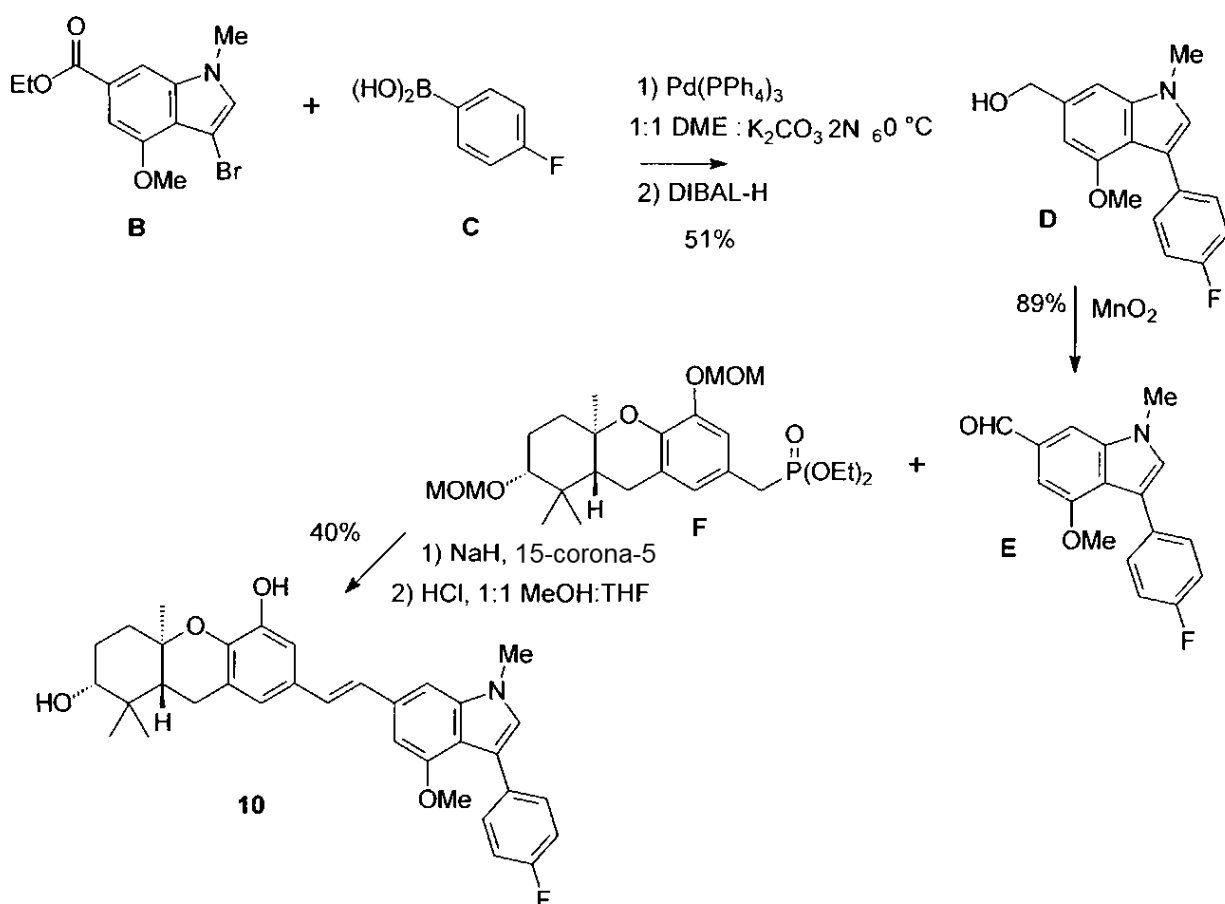
5 Compuesto B. Al fenol A (2,731 g, 13,3 mmol) en DMF (70 ml) en un matraz envuelto con papel de aluminio se añadió Br₂ (0,68 ml, 13,3 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de NaHCO₃ (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 20% a 50%) para dar un sólido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. El sólido resultante después se disolvió en una mezcla 3:1 de THF:DMF (60 ml) y se enfrió a 0°C. Después, se añadió MeI (2,0 ml, 31,7 mmol) seguido de NaH (1,27 g, 31,7 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante un par de horas. La reacción se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación final por cromatografía en columna (EtOAc en hexanos de 0% a 30%) dio el bromuro B (1,364 g, 33%) en forma de un sólido: RMN ¹H δ 7,71 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,41 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 1,43 (t, J = 7,1 Hz, 3H); ¹³C 167,2, 153,4, 137,2, 130,2, 125,5, 119,8, 105,7, 100,7, 86,9, 61,0, 55,7, 33,4, 14,4.

20 Compuesto D. Al bromuro B (130 mg, 0,42 mmol) en DME:K₂CO₃ 2 N 2:1 (6 ml) se añadió ácido bórico C (100 mg, 0,82 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (70 mg, 0,061 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a 80°C durante varias horas. Después de considerarse que la reacción se había completado por análisis de TLC, se dejó enfriar a t.a., después se añadió agua y posteriormente se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación parcial por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 0% a 10%) dio un sólido. El sólido resultante se disolvió en THF (10 ml) y se añadió LiAlH₄ (60 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar durante 1 hora, después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en

columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 0% a 30%) dio material que se usó directamente en la siguiente etapa. El residuo resultante se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió MnO₂ (0,4 g, 4,60 mmol) y después la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de celite y la almohadilla se lavó varias veces con EtOAc. El filtrado resultante se concentró y dio el aldehído D (31 mg, 28% 3 etapas) en forma de un sólido blanco: RMN ¹H δ 10,01 (s, 1H), 7,59-7,57 (m, 2H), 7,51 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 3,88 (m, 6H); ¹³C 192,2, 154,8, 138,0, 134,9, 132,0, 130,7, 129,6 (2C), 127,6 (2C), 126,0, 120,5, 118,4, 109,0, 97,9, 55,2, 33,3.

Compuesto 13. Al aldehído D (30 mg, 0,11 mmol) y el fosfonato E (68 mg, 0,14 mmol) en THF (3 ml) se añadió NaH (40 mg, 1,0 mmol) como una dispersión en aceite al 60%, seguido de un par de gotas de 15-corona-5. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 2 horas y después se inactivó por adición de NaHCO₃ (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. Después el residuo se disolvió en THF:MeOH 1:1 (4 ml) y se añadió HCl conc. (0,15 ml, 1,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche y después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 0% a 50 %) dio el análogo 13 (5 mg, 8%) en forma de un sólido: RMN ¹H δ 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,39 - 7,34 (m, 2H), 7,27 - 7,25 (m, 1H) 7,09 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 - 6,99 (m, 2H), 7,00 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,48 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,49-3,43 (m, 1H), 2,79-2,63 (m, 2H), 2,07-1,57 (m, 5H), 1,57 (s ancho, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,90 (s, 3H).

20 Ejemplo 9 Síntesis del compuesto 14



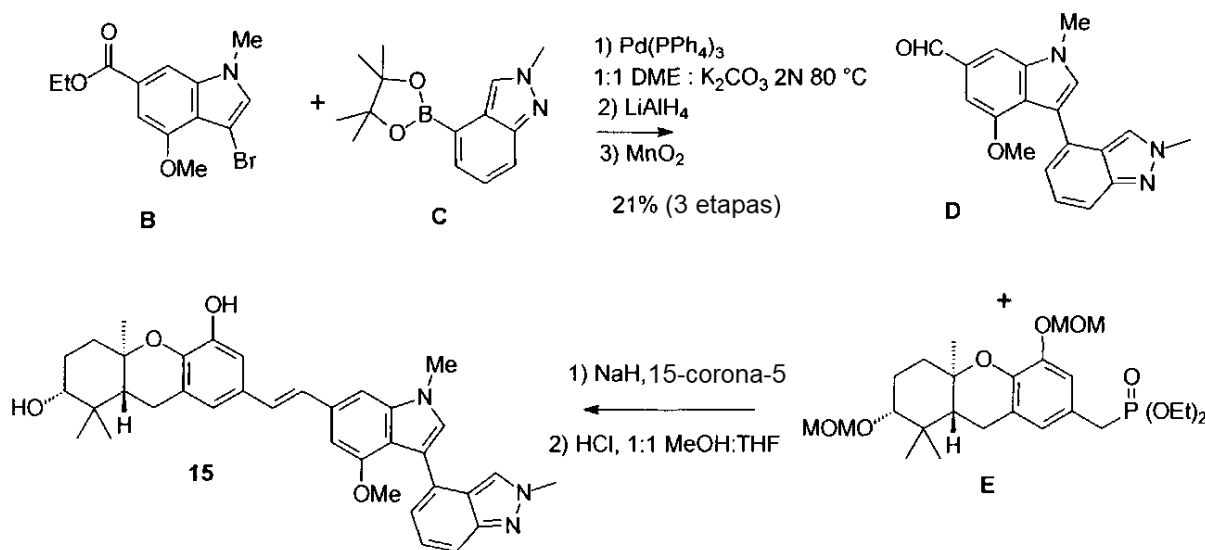
Compuesto D. Al bromuro B (338 mg, 1,08 mmol) y ácido borónico C (227 mg, 1,62 mmol) en DME:K₂CO₃ 2 N 1:1 (20 ml) se añadió Pd(PPh₃)₄ (88 mg, 0,076 mmol) y después la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante 90 minutos y después se dejó enfriar a t.a. La mezcla de reacción se inactivó por adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. Después el residuo se disolvió en THF (10 ml), después se añadió DIBAL-H (1,0 ml, 5,6 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante una hora y después se inactivó por adición de NH₄Cl (sat). A la disolución resultante se añadió EtOAc y NaOH 1 N para romper los sólidos y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua, salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 0% a 30%) dio el alcohol D (158

mg, 51%) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ^1H δ 7,56-7,51 (m, 2H), 7,08-7,02 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,96 (s, 3H), 6,58 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 1,71 (s ancho, 1H); ^{13}C δ 161,4 (d, $J_{\text{CF}} = 243,7$ Hz), 154,5, 138,8, 136,1, 131,8 (d, $J_{\text{CF}} = 3,0$ Hz), 130,8 (d, $J_{\text{CF}} = 7,6$ Hz, 2C), 126,7, 116,3, 115,3, 114,3 (d, $J_{\text{CF}} = 21,1$ Hz, 2C), 101,4, 99,5, 66,3, 55,1, 33,1; ^{19}F δ -118,2.

- 5 Compuesto E. Al alcohol D (143 mg, 0,5 mmol) en CH_2Cl_2 (10 ml) se añadió MnO_2 (700 mg, 7,52 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche y después la reacción se filtró a través de celite y después la almohadilla se lavó varias veces con EtOAc. El filtrado resultante se concentró a vacío para dar el aldehído E (127 mg, 89%) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ^1H δ 10,12 (s, 1H), 7,53-7,48 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 7,08-7,03 (m, 3H), 3,87 (m, 6H); ^{13}C δ 192,1, 161,6 (d, $J_{\text{CF}} = 244,7$ Hz), 154,5, 137,9, 132,0, 131,0 (d, $J_{\text{CF}} = 7,8$ Hz, 2C), 130,9 (d, $J_{\text{CF}} = 3,3$ Hz), 130,5, 120,4, 117,3, 114,4 (d, $J_{\text{CF}} = 21,3$ Hz, 2C), 109,0, 97,8, 56,2, 33,2; ^{19}F δ -117,2.

- 15 Compuesto 14. Al aldehído E (18 mg, 0,064 mmol) y el fosfonato F (43 mg, 0,083 mmol) en THF (2 ml) se añadió NaH (20 mg, 0,5 mmol) como una dispersión en aceite al 60% seguido de un par de gotas de 15-corona-5. La mezcla de reacción se dejó agitar hasta que se consideró que se había completado por análisis de TLC y después se inactivó por adición de NaHCO_3 (sat) y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 0% a 25%) dio el producto acoplado que después se disolvió en THF:MeOH 1:1 (2 ml) y se añadió HCl conc. (0,1 ml, 1,2 mmol). Al día siguiente la mezcla de reacción se inactivó por adición de NH_4Cl (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 0% a 45%) dio el compuesto 14 (13,8 mg, 40%) en forma de un sólido: RMN ^1H δ 7,57-7,52 (m, 2H), 7,08 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,07-7,00 (m, 4H), 6,99 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 5,47 (s ancho, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 1H), 2,75-2,27 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 1H), 1,91-1,60 (m, 4H), 1,54 (s ancho, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); ^{13}C δ 161,5 (d, $J_{\text{CF}} = 243,4$ Hz), 154,5, 145,3, 139,2, 139,2, 130,0, 131,8, 130,8 (d, $J_{\text{CF}} = 7,8$ Hz, 2C), 130,2, 127,9, 127,0, 120,0 119,3, 116,7, 115,6, 114,4 (d, $J_{\text{CF}} = 21,1$ Hz, 2C), 109,5, 98,2, 77,9, 55,2, 47,2, 38,5, 37,7, 33,0, 28,2, 27,4, 22,7, 20,2, 14,3; ^{19}F δ -118,2.

Ejemplo 10 Síntesis del compuesto 14



- 30 Compuesto D. El bromuro B (154 mg, 0,49 mmol) y el éster borónico C (116 mg, 0,45 mmol) en DME: K_2CO_3 2 N 1:1 (10 ml) se dejaron agitar durante 10 minutos y después se añadió $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0,034 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C y se dejó agitar hasta que se consideró que se había completado por análisis de TLC. La mezcla de reacción después se dejó agitar a t.a. y se inactivó por la adición de agua y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 40% a 90%) dio el producto acoplado que se usó directamente en la siguiente etapa. El residuo resultante se disolvió en THF (10 ml) y después se añadió LiAlH_4 (100 mg, 2,63 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante una hora y después se inactivó por adición de NH_4Cl (sat). La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y después el disolvente se separó a vacío. El residuo resultante se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml) y se añadió MnO_2 (1,0 g, 11,5 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche. Al día siguiente la mezcla de reacción se filtró a través de celite y la almohadilla se lavó varias veces con EtOAc y después el filtrado se concentró a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOAc en hexanos de 60% a 100%) dio el aldehído D (30 mg, 21%) en forma de un sólido amarillo claro: RMN ^1H δ 10,02 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,64 (d, 8,7 Hz, 1H), 7,54

(s, 1H), 7,36-7,30 (m, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,14 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); ^{13}C δ 192,0, 154,7, 149,1, 138,0, 132,3, 130,9, 127,5, 125,9, 124,4, 123,5, 122,5, 121,3, 116,0, 115,2, 108,8, 98,2, 55,2, 40,2, 33,3.

5 Compuesto 15. Al aldehído D (30 mg, 0,094 mmol) y el fosfonato E (60 mg, 0,12 mmol) en THF (1 ml) se añadió NaH (30 mg, 0,75 mmol) como una dispersión en aceite al 60% seguido de un par de gotas de 15-corona-5. La mezcla de reacción después se dejó agitar durante la noche y después se inactivó por adición de NaHCO_3 (sat) y después se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH en CH_2Cl_2 de 0% a 5%) dio el producto acoplado que después se disolvió en THF:MeOH 1:1 (2 ml) y se añadió HCl conc. (0,1 ml, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche en un matraz envuelto en papel de aluminio. La mezcla de reacción se inactivó por adición de NaHCO_3 (sat) y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO_4), se filtraron y el disolvente se separó a vacío. La purificación final por cromatografía en columna ultrarrápida (EtOH en CH_2Cl_2 de 0% a 5%) dio el análogo 15 (7,4 mg, 14 %) en forma de un sólido: RMN ^1H δ 7,85 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,36-7,31 (m, 1H), 7,18 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,01 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,50 (s ancho, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 1H), 2,75-2,71 (m, 1H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,92-1,57 (m, 5H), 1,26 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 0,90 (s, 3H); ^{13}C δ 154,4, 145,3, 139,8, 139,2, 137,0, 133,2, 130,1, 128,5, 127,9, 127,6, 127,0, 126,1, 124,9, 123,5, 122,1, 122,1 119,3, 116,4, 115,3, 114,6, 109,5, 101,8, 98,5, 77,9, 55,1, 47,2, 40,2 38,5, 37,7, 33,1 28,2, 27,4, 22,7, 20,2, 14,3.

20 Ejemplo 11 A continuación se ilustran formas farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de fórmula (I) ("Compuesto X"), para uso terapéutico o profiláctico en seres humanos.

	(i) Comprimido 1	mg/comprimido
	Compuesto X =	100,0
	Lactosa	77,5
25	Povidona	15,0
	Croscarmelosa sódica	12,0
	Celulosa microcristalina	92,5
	Estearato magnésico	<u>3,0</u>
		300,0
30	(ii) Comprimido 2	mg/comprimido
	Compuesto X =	20,0
	Celulosa microcristalina	410,0
	Almidón	50,0
	Glicolato sódico de almidón	15,0
35	Estearato magnésico	<u>5,0</u>
		500,0
	(iii) Cápsula	mg/cápsula
	Compuesto X =	10,0
	Dióxido de silicio coloidal	1,5
40	Lactosa	465,5
	Almidón pregelatinizado	120,0
	Estearato magnésico	<u>3,0</u>
		600,0
	(iv) Inyección 1 (1 mg/ml)	mg/ml
45	Compuesto X = (forma de ácido libre)	1,0
	Fosfato sódico dibásico	12,0
	Fosfato sódico monobásico	0,7
	Cloruro sódico	4,5
	Disolución de hidróxido sódico 1,0 N	
50	(ajuste de pH a 7,0-7,5)	c.s.
	Agua para inyección	c.s. para 1 ml
	(v) Inyección 2 (10 mg/ml)	mg/ml
	Compuesto X = (forma de ácido libre)	10,0
	Fosfato sódico monobásico	0,3
55	Fosfato sódico dibásico	1,1
	Polietilenglicol 400	200,0

Disolución de hidróxido sódico 0,1 N
 (ajuste de pH a 7,0-7,5) c.s.
 Agua para inyección c.s. para 1 ml

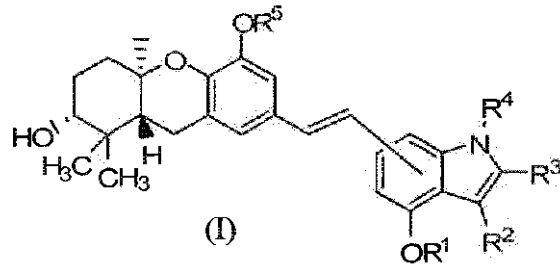
(vi) Aerosol mg/cartucho

- | | | |
|---|--------------------------|----------|
| 5 | Compuesto X = | 20,0 |
| | Ácido oleico | 10,0 |
| | Tricloromonofluorometano | 5.000,0 |
| | Diclorodifluorometano | 10.000,0 |
| | Diclorotetrafluoroetano | 5.000,0 |

- 10 Las formulaciones anteriores se pueden obtener por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula (I):



en donde:

5 R¹ es alquilo (C₁-C₆);

R² es H, alquilo (C₁-C₁₅), alqueno (C₂-C₁₅), arilo o heteroarilo, en donde cualquier arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos independientemente seleccionados de halógeno, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, ciano, alquilo (C₁-C₆), cicloalquilo (C₃-C₆), cicloalquil(C₃-C₆)alquilo(C₁-C₆), alcoxi (C₁-C₆), alcanilo (C₁-C₆), alcoxicarbonilo (C₁-C₆) y alcaniloxi (C₂-C₆);

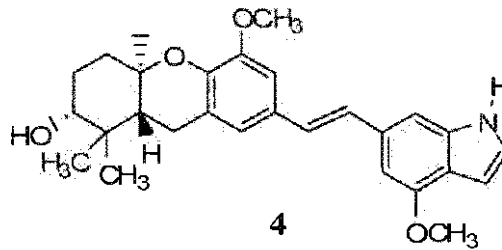
10 R³ es H, alquilo (C₁-C₁₅) o alqueno (C₂-C₁₅);

R⁴ es H o alquilo (C₁-C₆); y

R⁵ es H o alquilo (C₁-C₆);

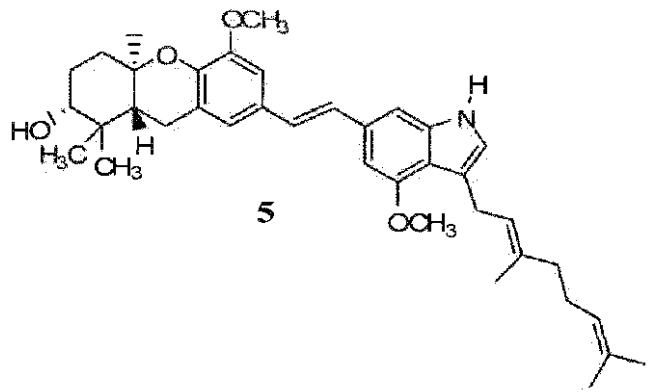
o una de sus sales;

con la condición de que el compuesto de fórmula (I) no es:

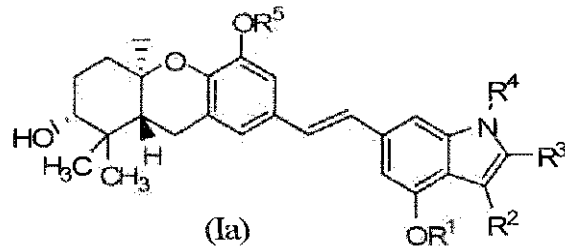


15

o



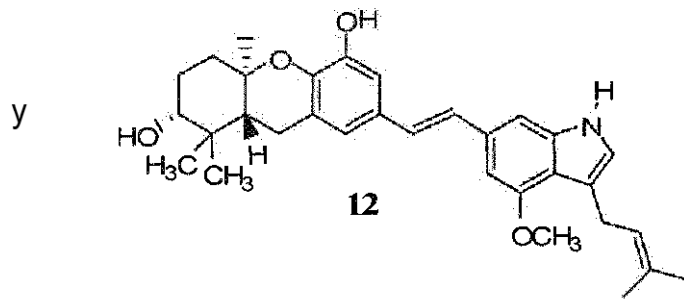
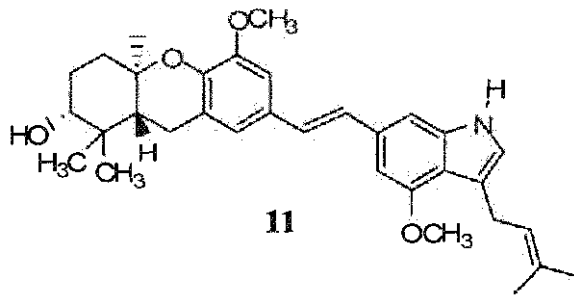
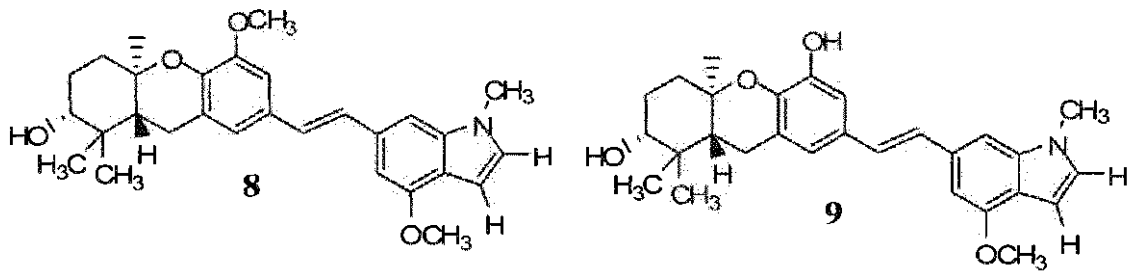
2. El compuesto de la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula (Ia):



o una de sus sales.

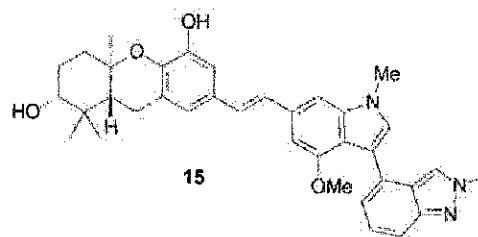
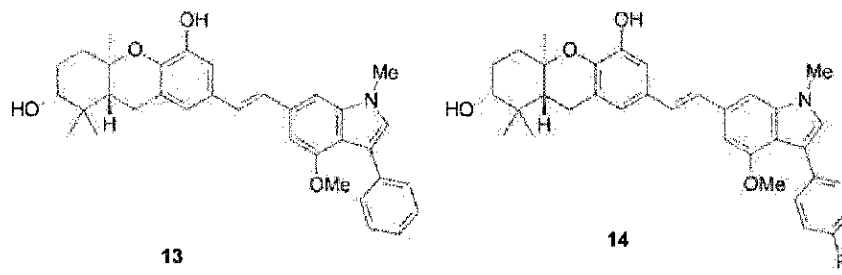
3. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es alquilo (C_1-C_{15}).
- 5 4. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es alquenilo (C_2-C_5).
5. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es alquenilo (C_5).
6. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^2 es fenilo, 4-fluorofenilo o 2-metil-2(H)-indazol-4-ilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 es metilo; R^2 es fenilo, 4-fluorofenilo o 2-metil-2(H)-indazol-4-ilo; R^3 es H; y R^4 es metilo.
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^3 es alquilo (C_1-C_{15}) o alquenilo (C_2-C_{15}).
9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^4 es alquilo (C_1-C_6).
10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde R^4 es metilo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



y sus sales.

12. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



5

y sus sales.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5 14. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en el tratamiento profiláctico o terapéutico del cáncer.

15. Un compuesto de fórmula (I) como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para usar en terapia médica.