

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 659 818**

51 Int. Cl.:

C07D 313/00 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2014 PCT/EP2014/075903**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15079009**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2014 E 14818896 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3074382**

54 Título: **Análogos de pelorusido**

30 Prioridad:

28.11.2013 EP 13194845

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

19.03.2018

73 Titular/es:

**UNIVERSITEIT GENT (100.0%)
Sint-Pietersnieuwstraat 25,
9000 Ghent, BE**

72 Inventor/es:

**VAN DER EYCKEN, JOHAN;
SMANS, GERT;
CORNELUS, JELLE;
VAN DEN BOSSCHE, DRIES y
JACOBS, NICK**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 659 818 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 pelorusido

Campo de la invención

5 La presente invención pertenece al campo del tratamiento médico, más particularmente, al campo del tratamiento de trastornos relacionados con microtúbulos, particularmente el tratamiento del cáncer, utilizando análogos del compuesto natural pelorusido con características de tratamiento mejoradas. La invención se refiere a dichos análogos de pelorusido y al uso de dichos análogos de pelorusido en el tratamiento.

Antecedentes de la invención

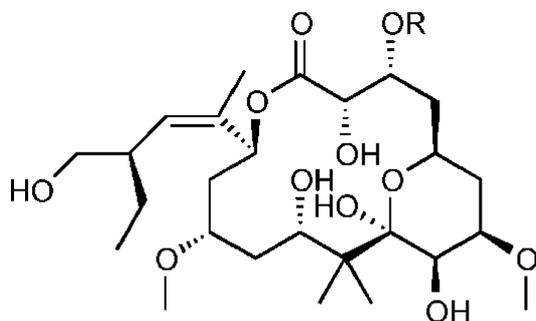
10 Se necesitan con urgencia fármacos nuevos y potentes para inhibir el crecimiento descontrolado, la invasión y la metástasis. La mayoría de los tratamientos o productos terapéuticos disponibles están limitados con respecto a la inhibición del crecimiento tumoral. Los inhibidores de microtúbulos bloquean el huso mitótico y la función del complejo de microtúbulos citoplasmáticos y, por lo tanto, forman una alternativa interesante para el desarrollo de fármacos para tratar el cáncer, dado que inhiben la proliferación, invasión y metástasis. Dos ejemplos de dichos fármacos que se han utilizado con éxito son paclitaxel (Taxol®) y docetaxel (Taxotere®), que se han utilizado para 15 tratar a aproximadamente un millón de pacientes en los 10 años posteriores a su aprobación como fármacos anticancerosos. Paclitaxel, docetaxel y los alcaloides vinca como vinblastina son compuestos que interactúan con el huso mitótico al unirse a β -tubulina. Se utilizan como productos terapéuticos en regímenes de quimioterapia estándares y en combinación con nuevos fármacos como el anticuerpo trastuzumab dirigido a HER2. Pero la toxicidad, la resistencia al fármaco y las formulaciones galénicas complejas están restringiendo su uso clínico en el 20 tratamiento anticanceroso. Otras desventajas de, p. ej., paclitaxel son su baja solubilidad en agua (debe disolverse en Cremofor EL (aceite de ricino polioxiethylado) que provoca reacciones de hipersensibilidad), elevada hidrofobicidad, adhesión a las superficies internas de las tuberías plásticas, lo cual complica la administración y crea resistencia al tratamiento.

25 Por lo tanto, se necesitan con urgencia nuevos agentes antimitóticos dirigidos a tubulina con mejor tolerabilidad y eficacia contra tumores (resistentes en estadios avanzados). La presente invención proporciona soluciones a los problemas identificados anteriormente al diseñar derivados de pelorusido como nuevos agentes terapéuticos.

US 6,353,019, WO 2005/023792 y WO 2011/036299 se refieren a lactonas macrocíclicas útiles para tratar el cáncer. Ninguno de estos documentos se refiere a compuestos que tienen la estructura de pelorusido de Fórmula (I), según se define en la presente memoria.

30 Compendio de la invención

La presente invención se origina tras un estudio del pelorusido. El pelorusido se descubrió por primera vez en esponjas marinas en Nueva Zelanda, y existe principalmente en dos formas, Pelorusido A (West et al. J. Org. Chem., 2000, 65, 445-449) y B (Singh et al. J. Org. Chem. 2009, 75, 2-10):



R=Me: (+)-pelorusido A (2000)

R=H: pelorusido B (2009)

35 El pelorusido funciona como un agente antitumoral al promover la polimerización de la tubulina e interferir en la dinámica de los microtúbulos, que provoca el detenimiento del ciclo celular en la fase G₂-M y posteriormente la apoptosis (Hood et al. Cancer Res. 2002, 62, 3356-3360), incluso a concentraciones nanomolares. Este modo de acción es similar al de paclitaxel. Sin embargo, el pelorusido es menos susceptible que el paclitaxel a la resistencia a múltiples fármacos que surge de la sobreexpresión de la P-glicoproteína (Gaitanos et al. Cancer Res., 2004, 64,

5063-5067). Además, se ha demostrado que el pelorusido y el paclitaxel no compiten por el mismo sitio de unión. Por consiguiente, el pelorusido conserva su citotoxicidad en líneas celulares que está afectadas por mutaciones en el gen de β -tubulina, que provocan un cambio en la conformación del sitio de unión al taxoide. Asimismo, se ha demostrado que el pelorusido exhibe sinergia con otros fármacos que estabilizan los microtúbulos como el taxol (Hamel et al. Cancer Chemoth. Pharm., 2006, 70, 1555-1564).

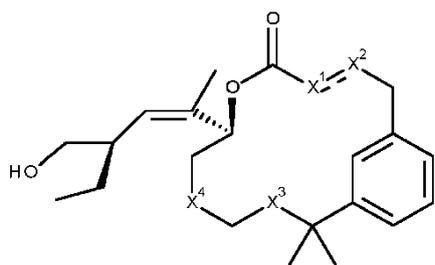
La mayor desventaja del uso de pelorusido es que solo se encuentra en cantidades en miligramos en una especie específica de esponjas marinas con baja abundancia natural.

Los inventores diseñaron análogos de pelorusido al reemplazar el resto piranosa con un resto fenilo y podrían determinar que su actividad como inhibidor de microtúbulos es comparable con la de Paclitaxel. En función del peso por volumen, los análogos de pelorusido son al menos tan potentes como paclitaxel en su capacidad para alterar el complejo de microtúbulos citoplasmáticos. El menor peso molecular del primero con respecto al último se puede asociar con una mejor penetración a través de la membrana celular, con citotoxicidad no específica reducida y escape de los mecanismos de resistencia. La adhesión a las superficies internas de las tuberías plásticas, que puede complicar la administración de paclitaxel, también parece reducirse.

Mediante el uso de un anillo fenilo para reemplazar el anillo piranosa, la cantidad de estereocentros se reduce de 10 a 6 y, por lo tanto, también se reduce la complejidad sintética, mientras se conserva la actividad biológica.

La presente invención proporciona el objeto que se establece en una cualquiera y todas las reivindicaciones adjuntas 1 a 15.

La invención proporciona compuestos de Fórmula I, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos,



(I)

en los que

X^1 es $CR^{1a}R^{1b}$, X^2 es $CR^{2a}R^{2b}$, X^3 es $CR^{3a}R^{3b}$, X^4 es $CR^{4a}R^{4b}$, en los que

R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} y R^{4a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y

R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; o

R^{1a} y R^{1b} , o R^{2a} y R^{2b} , o R^{3a} y R^{3b} , o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O);

en el que el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple o un enlace doble y en caso de un enlace doble, R^{1b} y R^{2b} están ausentes y al menos uno de R^{1a} y R^{2a} no es OH ni $-NR^{10}R^{11}$; y

R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; y en donde: - cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es hidroxilo, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,

- cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,

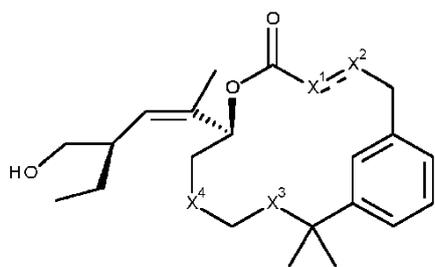
- cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es halógeno, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,

- cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es hidroxilo, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} , y

- cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} .

5 - cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es halógeno, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,

Preferiblemente, la invención proporciona compuestos de Fórmula I, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos,



(I)

en los que:

10 - X^1 es $CR^{1a}R^{1b}$, X^2 es $CR^{2a}R^{2b}$, X^3 es $CR^{3a}R^{3b}$, X^4 es $CR^{4a}R^{4b}$, y en los que

- R^{1a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

15 - R^{2a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,

20 - R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6}

25 - R^{4a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y en donde:

30 - R^{1b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,

- R^{2b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,

35 - R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,

40 - R^{4b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

o en donde R^{1a} y R^{1b} , o R^{2a} y R^{2b} , o R^{3a} y R^{3b} , o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O); y en donde el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple o un enlace doble y en donde en caso de un enlace doble, R^{1b} y R^{2b} están ausentes y al menos uno de R^{1a} y R^{2a} no es OH ni $-NR^{10}R^{11}$; y en donde:

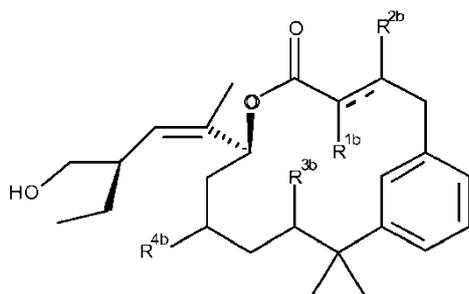
- 5 - R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; y en donde:
- cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es hidroxilo, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
 - cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
- 10 - cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es halógeno, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,
- cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es hidroxilo, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} , y
 - cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} .
- 15 - cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es halógeno, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,

Preferiblemente, en las estructuras de la fórmula general I, según se definió anteriormente, R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y halógeno y un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; o en donde R^{1a} y R^{1b} , y/o R^{2a} y R^{2b} , y/o R^{3a} y R^{3b} , y/o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O).

En una realización preferida, en las estructuras de la fórmula general I, según se definió anteriormente, dichos R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} .

En una realización preferida, en las estructuras de la fórmula general I, según se definió anteriormente, dichos R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, halógeno y un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , y en donde R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O).

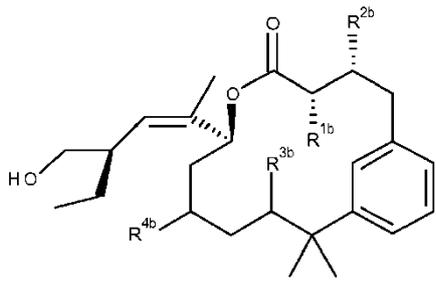
En una realización preferida, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ia, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



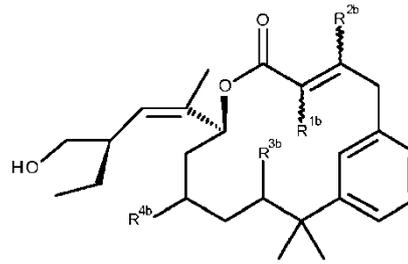
(Ia)

en donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente.

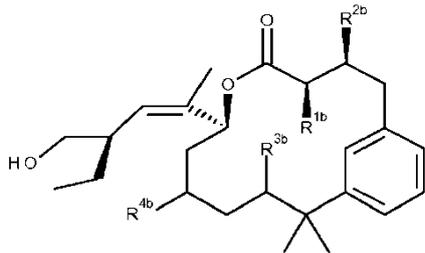
- 35 En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ib, Ic o Id, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



(Ib)



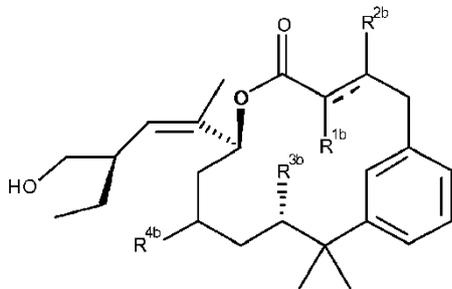
(Ic)



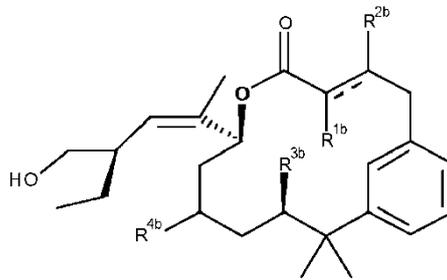
(Id)

5 en donde R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente. El enlace doble en la estructura Ic puede tener la geometría Z o E.

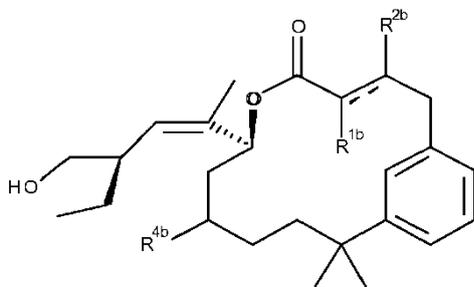
En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ie, If o Ig, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



(Ie)



(If)



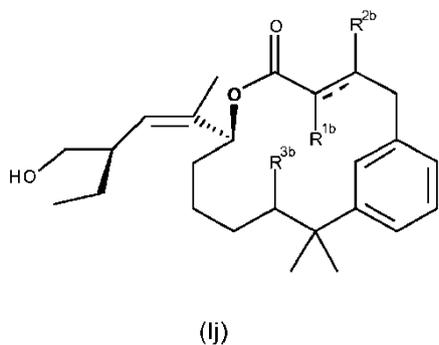
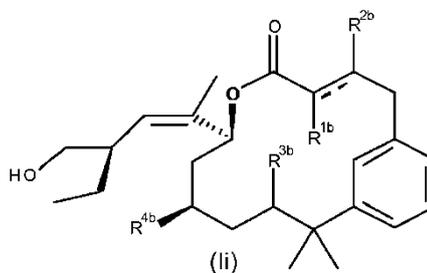
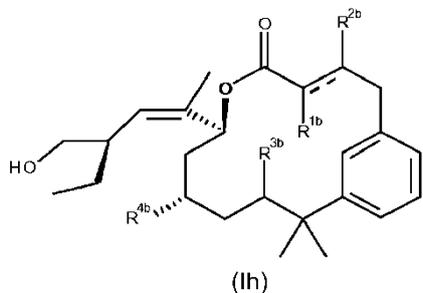
(Ig)

10

en donde R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente. Preferiblemente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple y R^{1b} y R^{2b} están posicionados como

en la fórmula Ib o Id. Alternativamente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace doble.

En otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ih, li o lj, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



10 en donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente. Preferiblemente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple y R^{1b} y R^{2b} están posicionados como en la fórmula Ib o Id. Alternativamente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace doble.

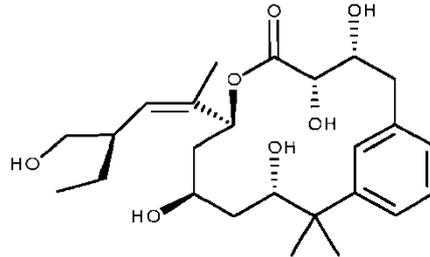
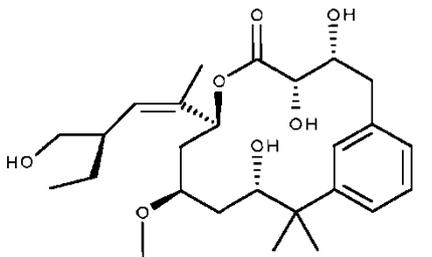
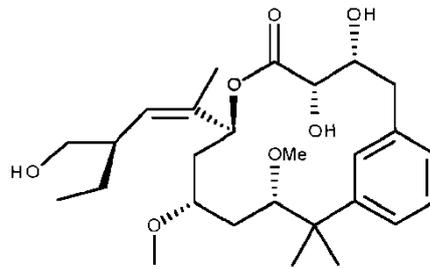
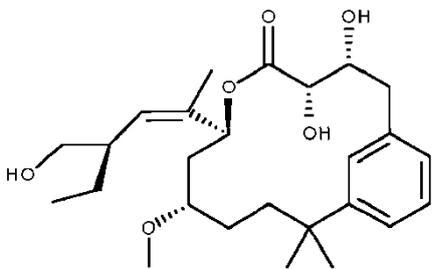
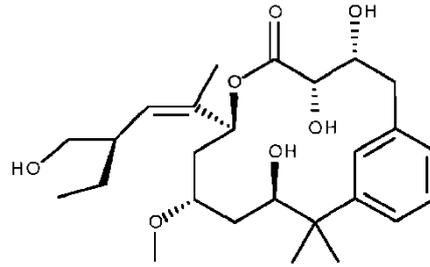
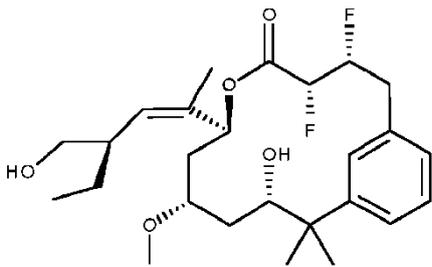
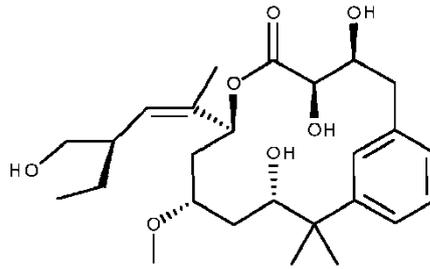
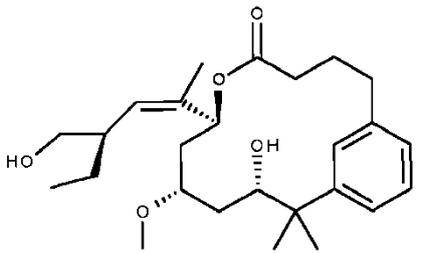
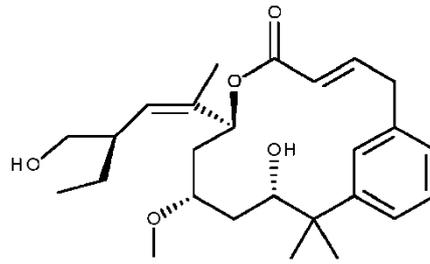
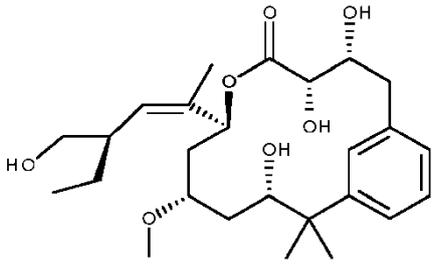
Preferiblemente, R^{3b} y R^{4b} tienen una relación antiestereo en los compuestos de las fórmulas la a lj definidas en la presente memoria.

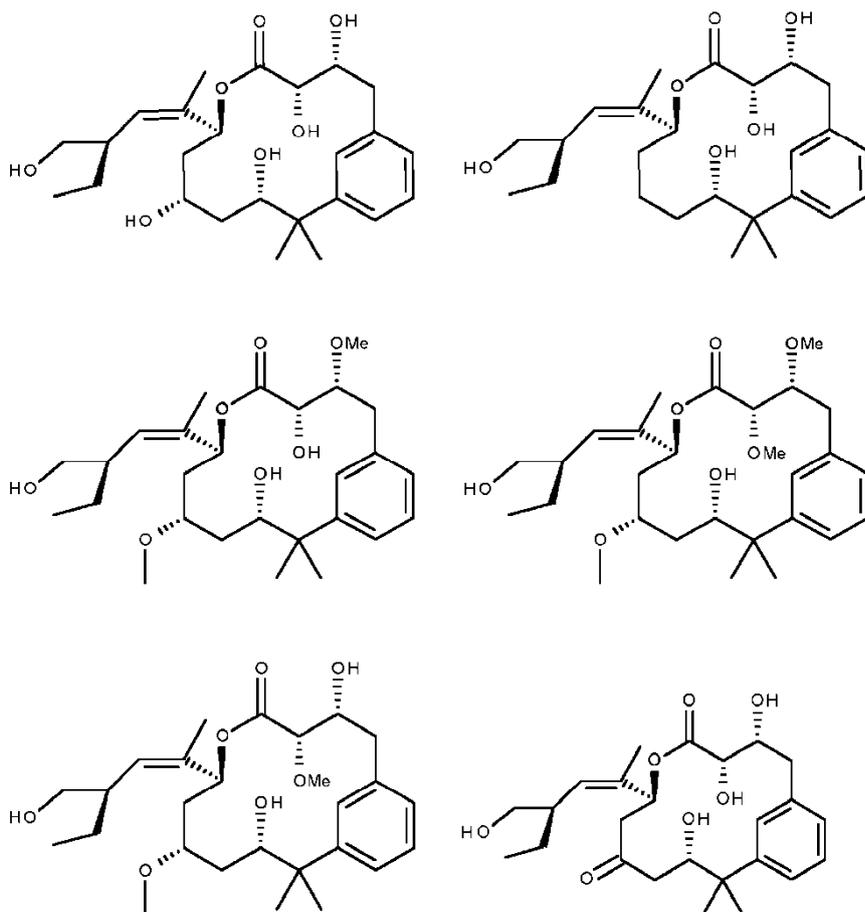
15 Preferiblemente, R^{1b} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , preferiblemente R^{1b} y R^{2b} son ambos hidrógeno, hidroxilo, halógeno o metoxi, o una combinación de hidroxilo y metoxi en los compuestos de las fórmulas la a lj definidas en la presente memoria.

20 En realizaciones adicionales preferidas de los compuestos de las fórmulas la a lj definidas en la presente memoria, R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; preferiblemente R^{3b} es hidroxilo, halógeno o metoxi.

En realizaciones adicionales preferidas de los compuestos de las fórmulas la a lj definidas en la presente memoria, R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; preferiblemente R^{4b} es hidroxilo, halógeno o metoxi.

25 Las realizaciones adicionales preferidas de la invención son compuestos que tienen una de las siguientes fórmulas estructurales:





5

La invención proporciona, además, una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las realizaciones definidas en la presente memoria y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización, dicha composición farmacéutica puede comprender un ingrediente farmacéutico activo adicional.

10

La invención proporciona, además, un compuesto según una cualquiera de las realizaciones definidas en la presente memoria, o la composición farmacéutica según se define en la presente memoria, para uso como un medicamento. Preferiblemente, para tratar una enfermedad al intervenir a nivel de la dinámica de los microtúbulos, más específicamente, al estabilizar los microtúbulos, más preferiblemente, para tratar un trastorno proliferativo. En una realización preferida adicional, dicho trastorno proliferativo se selecciona del grupo que comprende: neoplasia, displasia, crecimiento tumoral o cáncer. Los tipos preferidos de cáncer son cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, melanoma o carcinoma epidermoide, cáncer de pulmón no microcítico y sarcoma de Kaposi.

15

20

La invención proporciona, además, el uso de los compuestos o la composición farmacéutica, según se definen en la presente memoria, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad provocada por cambios en la estabilidad de los microtúbulos, más preferiblemente, para tratar un trastorno proliferativo. En una realización preferida adicional, dicho trastorno proliferativo se selecciona del grupo que comprende: neoplasia, displasia, crecimiento tumoral o cáncer. Los tipos preferidos de cáncer son cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, melanoma o carcinoma epidermoide, cáncer de pulmón no microcítico y sarcoma de Kaposi.

25

30

La memoria descriptiva proporciona, además, un método para tratar enfermedades, según se definieron en la presente memoria, en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de uno o más de los compuestos o la preparación farmacéutica, definidos en la presente memoria, a un paciente que lo necesita. Más preferiblemente, dicha enfermedad es un trastorno proliferativo. En una realización preferida adicional, dicho trastorno proliferativo se selecciona del grupo que comprende: neoplasia, displasia, crecimiento tumoral o cáncer. Los tipos preferidos de cáncer son (avanzado) cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, melanoma o carcinoma epidermoide, cáncer de pulmón no microcítico y sarcoma de Kaposi. Opcionalmente, dicho tratamiento de un trastorno proliferativo se lleva a

cabo en combinación con una cualquiera de las terapias seleccionada del grupo que comprende: cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o terapia génica.

5 En determinadas realizaciones del tratamiento, el compuesto o la preparación farmacéutica, según se definieron en la presente memoria, se pueden administrar en combinación con uno o más compuestos activos adicionales, antes, después o de manera simultánea con la administración de dicho compuesto o composición farmacéutica.

10 En una realización preferida, la composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras o blandas, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones; por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios; por vía parenteral, por ejemplo, subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente en forma de disoluciones para inyección o infusión; por vía percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, pulverizadores o sistemas terapéuticos transdérmicos; a través de administración por inhalación en forma de, p. ej., mezclas para pulverizadores o aerosoles nasales; o en forma de microcápsulas, implantes o varillas.

15 En una realización preferida, el vehículo farmacéuticamente aceptable y/o los aditivos se pueden seleccionar del grupo de: cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizadores, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorante, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizadores, agente para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

20 En una realización preferida, el sujeto es un mamífero, p. ej., un humano, equino, conejo, ratón, rata, cerdo, oveja, vaca o perro. Preferiblemente, el sujeto es un humano.

Al tomar en consideración el tamaño pequeño del análogo de pelorusido, no anticipamos problemas farmacodinámicos en el tratamiento sistémico del cáncer. Para el tratamiento «tópico» del cáncer de ovario a través de la cavidad peritoneal, el tamaño pequeño puede facilitar la difusión en la circulación, que reduce la retención local del fármaco en el sitio de los depósitos tumorales en el peritoneo.

25 La invención proporciona, además, un proceso para producir un compuesto según la fórmula general I, que comprende las etapas de:

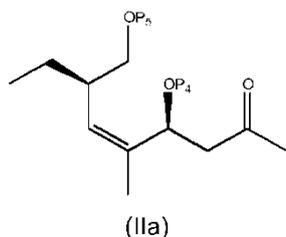
30 (a) hacer reaccionar una metil cetona que tiene la Fórmula estructural IIa con un aldehído que tiene la Fórmula estructural IIb, a través de acoplamiento aldólico, en donde P⁴ y P⁵ son grupos protectores, y ejecutar las interconversiones de grupos funcionales adecuadas para obtener así un compuesto que tiene la Fórmula estructural II;

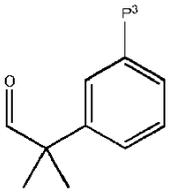
(b) proteger los grupos funcionales en las posiciones X³ y X⁴ en el compuesto de Fórmula II, según sea necesario;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III en presencia de un catalizador adecuado para producir un compuesto de fórmula (IV),

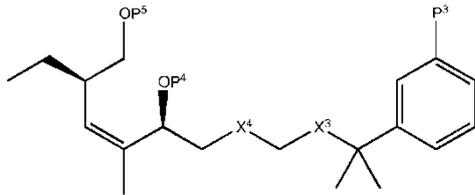
35 (d) retirar los grupos protectores P¹ y P⁴ en el compuesto resultante y esterificar el COOH desprotegido con el grupo OH de C₁₅ para obtener así la lactona que tiene la Fórmula estructural V; y

(e) desproteger P⁵ en el compuesto que tiene la Fórmula estructural V y desproteger cualquiera de los grupos X¹, X², X³ o X⁴ posiblemente protegidos, si es necesario después de ejecutar interconversiones de grupos funcionales adecuada adicionales, para obtener así un compuesto que tiene la Fórmula estructural I, siguiendo en general el esquema de reacción a continuación:

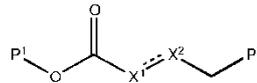




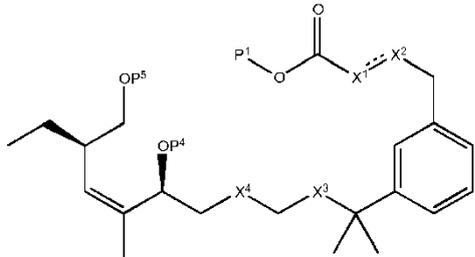
(IIb)



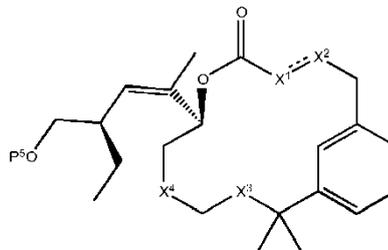
(II)



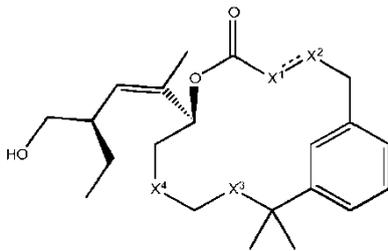
(III)



(IV)



(V)



(I)

en donde

P¹ es hidrógeno o un grupo protector carboxilo; por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente P¹ es metilo;

P² se selecciona de halógeno, pseudohalógeno, CF₃SO₃, OAc, preferiblemente P² es bromo, y simultáneamente,

5 P³ es una trialquiltina, tal como trimetiltina o tri-n-butiltina, o es un ácido borónico o éster borónico; o alternativamente,

P² es una trialquiltina, tal como trimetiltina o tri-n-butiltina, o es un ácido borónico o éster borónico y simultáneamente,

P³ se selecciona de halógeno, pseudohalógeno, CF₃SO₃, OAc, (por ejemplo, P³ es bromo);

10 P⁴ se selecciona de un grupo protector elegido ortogonalmente, preferiblemente P⁴ es MPM (4-OMe-Bn);

P⁵ es un grupo protector que se puede retirar ortogonalmente, preferiblemente seleccionado de: TBS (*terc-butildimetilsilil*) o MEM (2-metoxietoximetil);

el catalizador adecuado es típicamente un metal de transición con ligandos. Por ejemplo, dicho catalizador adecuado puede ser Pd₂(dba)₃.CHCl₃; y

- 5 X¹, X², X³ y X⁴ tienen el mismo significado que se definió anteriormente, y en donde, si están presentes, sus grupos funcionales se protegen de forma adecuada en las etapas (b) y (c), se interconvierten funcionalmente, según sea necesario, y se desprotegen en consecuencia en la etapa (d).

Breve descripción de las figuras

La presente invención se ilustra mediante las siguientes figuras que se consideran solo con fines ilustrativos:

- 10 Figura 1: JC168 inhibe el crecimiento celular. Se trataron células MO4 con dimetilsulfóxido (DMSO, disolvente testigo), 0,001, 0,01, 0,1 o 1 µg/ml de JC168 durante 4 días. Después de dichos 4 días de incubación, las células se fijaron y tiñeron con sulforrodamina B para determinar el contenido proteico celular. El exceso de tinte se retiró mediante lavado. El tinte unido a la proteína se disolvió y se midió la densidad óptica. Los datos representan la densidad óptica (DO) como porcentaje del disolvente testigo (media y desviación típica, n=6).

- 15 Figura 2: Comparación de JC168 y paclitaxel para inhibir el crecimiento celular. Se trataron células MO4 con dimetilsulfóxido (DMSO, disolvente testigo), 1 µg/ml de JC168 o 1 µg/ml de paclitaxel durante 4 días. Después de dichos 4 días de incubación, las células se fijaron y tiñeron con sulforrodamina B para determinar el contenido proteico celular. El exceso de tinte se retiró mediante lavado. El tinte unido a la proteína se disolvió y se midió la densidad óptica. Los datos representan la densidad óptica (DO) como porcentaje del disolvente testigo (media y desviación típica, n=6).
- 20

- Figura 3: JC168 inhibe la conversión de MTT. Se trataron células MO4 con dimetilsulfóxido (DMSO, disolvente testigo), 0,001, 0,01, 0,1 o 1 µg/ml de JC168 durante 4 días. A continuación, se agregó bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio y los cultivos se incubaron para permitir que las células redujeran el MTT en formazán. El formazán se disolvió y se midió la densidad óptica. Los datos representan la densidad óptica (DO) como porcentaje del disolvente testigo (media y desviación típica, n=6).
- 25

- Figura 4: Comparación de JC168 y paclitaxel para inhibir la conversión de MTT. Se trataron células MO4 con dimetilsulfóxido (DMSO, disolvente testigo), 1 µg/ml de JC168 o 1 µg/ml de paclitaxel durante 4 días. A continuación, se agregó bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio y los cultivos se incubaron para permitir que las células redujeran el MTT en formazán. El formazán se disolvió y se midió la densidad óptica. Los datos representan la densidad óptica (DO) como porcentaje del disolvente testigo (media y desviación típica, n=6).
- 30

- Figura 5: JC168 inhibe la invasión de células MDA-MB231 GFP-LUC en el colágeno tipo I. Las suspensiones celulares simples de células MDA-MB231 GFP-LUC se incubaron sobre un gel de colágeno tipo I en ausencia (testigo) o presencia de DMSO (disolvente testigo), 1 µg/ml de paclitaxel, o 0,01, 0,1 o 1 µg/ml de JC168 durante 24 horas. Las células invasoras se contaron mediante microscopía de contraste de fase a medida que las células con extensiones penetraban en el gel. (A) La invasión se calculó como el porcentaje de células invasoras por campo en gran aumento (media y desviación típica, n=10). Microfotografías de cultivos representativos de células MDA-MB231 GFP-LUC tratadas con DMSO (B), 1 µg/ml de JC168 (C) y 1 µg/ml de paclitaxel (D) después de 24 horas de incubación sobre un gel de colágeno tipo I. Barra de escala = 100 µm.
- 35

- La Figura 6 representa el espectro ¹H NMR de un compuesto según una realización de la presente invención, a saber, el compuesto denominado JC168.
- 40

La Figura 7 representa el espectro ¹³C NMR de un compuesto según una realización de la presente invención, a saber, el compuesto denominado JC168.

Descripción detallada de la invención

- 45 Según se emplean aquí, las formas singulares de «un/una» y «el/la» comprenden referentes singulares y plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. A modo de ejemplo, «un compuesto» puede hacer referencia a uno o más de un compuesto; «una composición» hace referencia a una o más de una composición.

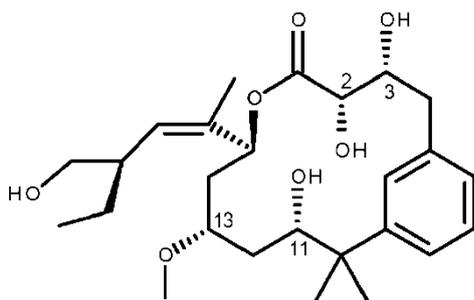
- Los términos «que comprende» y «comprendido por», según se usan en la presente memoria, son sinónimos de «que incluye» o «que contiene» y son inclusivos o abiertos y no excluyen miembros, elementos o etapas de métodos adicionales o no mencionados. El término «que comprende» también abarca la expresión cerrada «que consiste en» y «que consiste esencialmente en».
- 50

5 El término «alrededor de», según se usa en la presente memoria, cuando hace referencia a un valor medible tal como un parámetro, una cantidad o una duración temporal, pretende abarcar variaciones de +/-20 % o menos, preferiblemente +/-10 % o menos, más preferiblemente +/-5 % o menos, incluso más preferiblemente +/-1 % o menos y todavía más preferiblemente +/-0,1 % o menos con respecto al valor especificado, en tanto que dichas variaciones sean adecuadas para llevarlas a cabo en la invención descrita.

La expresión «el R^{xa} correspondiente» o «el grupo R^{xb} correspondiente» debe observarse en relación con la fórmula «CR^{xa}R^{xb}» (p. ej., CR^{1a}R^{1b}, CR^{2a}R^{2b}, CR^{3a}R^{3b} y CR^{4a}R^{4b}). Para cada grupo R^{xa}, hay un grupo R^{xb} correspondiente en el sustituyente R^{xa}R^{xb} y viceversa. A modo de ejemplo, para cada grupo R^{1a}, hay un grupo R^{1b} correspondiente en el sustituyente R^{1a}R^{1b} y viceversa.

10 Todos los documentos mencionados en la presente memoria descriptiva se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En particular, los principios de todos los documentos específicamente mencionados en la presente memoria se incorporan mediante esta referencia.

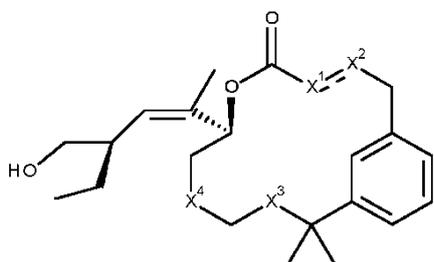
15 Los inventores han diseñado los denominados «fenil-pelorusidís» o «pelofenos», que son análogos de pelorusido, en los que el grupo piranosa se ha sustituido por un grupo fenilo. El primer compuesto sintetizado se denominó «JC168» y tenía la siguiente fórmula estructural:



(JC168)

20 Debido a la actividad biológica de JC168, se puede sintetizar una gama entera de análogos de fenilo para explorar adicionalmente la relación entre estructura-actividad (SAR, por sus siglas en inglés) del sitio de unión de pelorusido. Dado que estos análogos de fenilo son estructuralmente menos complicados y, por lo tanto, de acceso más fácil que el pelorusido, la SAR del pelorusido se puede estudiar a través de estos análogos. Por lo tanto, los inventores emprendieron una estrategia para diseñar análogos de dicho compuesto pelofeno general, centrándose especialmente en modificar los sustituyentes en las posiciones C₂, C₃, C₁₁ y C₁₃. Dichas posiciones se denominan, respectivamente, X¹, X², X³ y X⁴ en la fórmula general I.

25 El término «compuestos según se definen en la presente memoria», comprende, por consiguiente, todos los compuestos que tienen la Fórmula general I:



(I)

en donde

X¹ es CR^{1a}R^{1b}, X² es CR^{2a}R^{2b}, X³ es CR^{3a}R^{3b}, X⁴ es CR^{4a}R^{4b}, en los que

30 R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} y R^{4a} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquínilo de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de

C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆; y

- 5 R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆; o

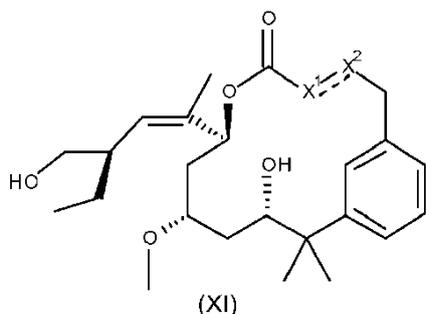
R^{1a} y R^{1b}, o R^{2a} y R^{2b}, o R^{3a} y R^{3b}, o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O);

en el que el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple o un enlace doble y en caso de un enlace doble, R^{1b} y R^{2b} están ausentes y al menos uno de R^{1a} y R^{2a} no es OH ni -NR¹⁰R¹¹; y

- 10 R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; y en donde:
- cuando R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilo, el R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆,
 - cuando R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es -NR¹⁰R¹¹, el R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆,
 - 15 - cuando R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es halógeno, el R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo ni es -NR¹⁰R¹¹,
 - cuando R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} es hidroxilo, el R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆, y
 - cuando R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} es -NR¹⁰R¹¹, el R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆.
 - 20 - cuando R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} es halógeno, el R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo ni es -NR¹⁰R¹¹,

Además, los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de dichos compuestos entran dentro de la definición del término «compuestos según se definen en la presente memoria».

- 25 En un subconjunto preferido de compuestos según se definen en la presente memoria, se contemplan los sustituyentes C₂-C₃, lo cual significa que la fórmula estructural I solo se modifica en dichas dos posiciones. Las posiciones C₁₁ y C₁₃ son como en el pelofeno JC168 original, según se representa en la fórmula (XI) a continuación:



en donde

- X¹ es CR^{1a}R^{1b}, X² es CR^{2a}R^{2b}, en donde
- 30 - R^{1a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆;
- R^{2a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente
- 35 se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆;
- R^{1b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente

se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆;

- 5 - R^{2b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆; o en donde

R^{1a} y R^{1b}, o R^{2a} y R^{2b}, tomados juntos representan un grupo oxo (=O);

- 10 - en el que el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple o un enlace doble y en caso de un enlace doble, R^{1b} y R^{2b} están ausentes y al menos uno de R^{1a} y R^{2a} no es OH ni -NR¹⁰R¹¹; en donde

- R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; y en donde

- cuando R^{1a} o R^{2a} es hidroxilo, el R^{1b} o R^{2b} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆,

- 15 - cuando R^{1a} o R^{2a} es -NR¹⁰R¹¹, el R^{1b} o R^{2b} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆,

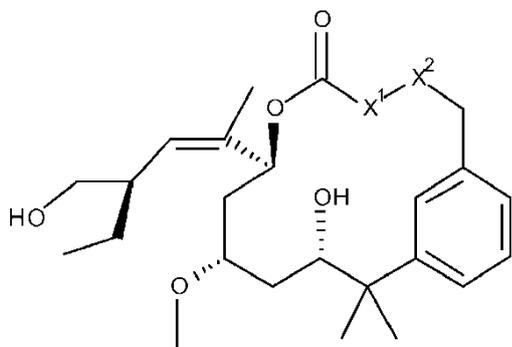
- cuando R^{1a} o R^{2a} es halógeno, el R^{1b} o R^{2b} correspondiente no es hidroxilo ni es -NR¹⁰R¹¹,

- cuando R^{1b} o R^{2b} es hidroxilo, el R^{1a} o R^{2a} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆, y

- 20 - cuando R^{1b} o R^{2b} es -NR¹⁰R¹¹, el R^{1a} o R^{2a} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆.

- cuando R^{1b} o R^{2b} es halógeno, el R^{1a} o R^{2a} correspondiente no es hidroxilo ni es -NR¹⁰R¹¹.

En realizaciones preferidas, la invención proporciona compuestos de Fórmula XIa:



(XIa)

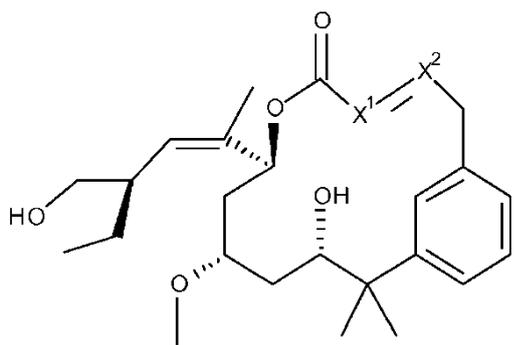
en los que:

- 25 - X¹ es CR^{1a}R^{1b} y X² es CR^{2a}R^{2b}, en donde

- R^{1a} y R^{2a} son ambos hidrógeno;

- 30 - R^{1b} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, -NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆; preferiblemente en donde R^{1b} y R^{2b} son ambos hidrógeno, hidroxilo, halógeno o metoxi, o una combinación de hidroxilo y metoxi; preferiblemente, en donde R^{1b} y R^{2b} son halógeno, preferiblemente, en donde R^{1b} es hidroxilo y R^{2b} es metoxi o viceversa; preferiblemente, en donde R^{1b} es halógeno y R^{2b} es metoxi, o viceversa; preferiblemente, en donde R^{1b} es halógeno y R^{2b} es hidroxilo, o viceversa; preferiblemente, en donde R^{1b} y R^{2b} son metoxi; preferiblemente, en donde R^{1b} y R^{2b} son hidroxilo.

En realizaciones preferidas adicionales, la invención proporciona compuestos de Fórmula XIb:



(Xlb)

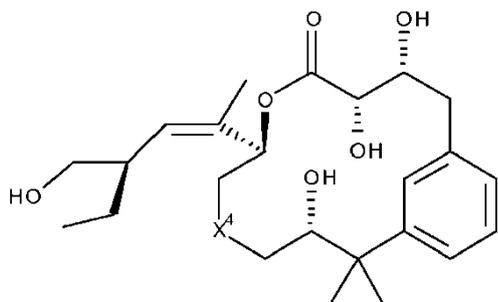
en los que:

- X^1 es $CR^{1a}R^{1b}$ y X^2 es $CR^{2a}R^{2b}$, en donde

- el enlace entre X^1 y X^2 es un enlace doble y, por lo tanto, R^{1a} y R^{2a} están ausentes;

- 5 - R^{1b} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; preferiblemente en donde R^{1b} y R^{2b} son ambos hidrógeno, hidroxilo, halógeno o metoxi, o una combinación de hidroxilo y metoxi; preferiblemente, en donde R^{1b} y R^{2b} son halógeno, preferiblemente, en donde R^{1b} es hidroxilo y R^{2b} es metoxi o viceversa; preferiblemente, en donde R^{1b} es halógeno y R^{2b} es metoxi, o viceversa; preferiblemente, en donde R^{1b} es halógeno y R^{2b} es hidroxilo, o viceversa; preferiblemente, en donde R^{1b} y R^{2b} son metoxi; preferiblemente, en donde R^{1b} y R^{2b} son hidroxilo.
- 10

En otro subconjunto preferido de compuestos según se definen en la presente memoria, se contemplan los sustituyentes C_{13} , lo cual significa que la fórmula estructural I solo se modifica en dicha posición. Las posiciones C_3 , C_2 y C_{11} son como en el pelofeno JC168 original, según se representa en la fórmula (XII) a continuación:



(XII)

15 en donde

X^4 es $CR^{4a}R^{4b}$, en donde

- R^{4a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y
- 20

- R^{4b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; o en donde R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo ($=O$); y en donde
- 25

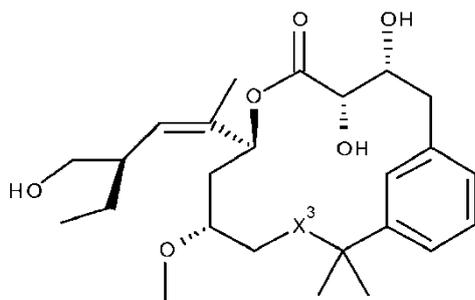
- R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} , y

- cuando R^{4a} es hidroxilo, R^{4b} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
 - cuando R^{4a} es $-NR^{10}R^{11}$, R^{4b} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
 - cuando R^{4a} es halógeno, R^{4b} no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,
 - cuando R^{4b} es hidroxilo, R^{4a} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} , y
- 5 - cuando R^{4b} es $-NR^{10}R^{11}$, R^{4a} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} .
- cuando R^{4b} es halógeno, R^{4a} no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$.

En realizaciones preferidas de los compuestos de Fórmula XII, R^{4a} es hidrógeno y R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, halógeno y de un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} . Preferiblemente, R^{4b} es hidroxilo, halógeno o metoxi.

En realizaciones preferidas adicionales de los compuestos de Fórmula XII, R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O).

En otro subconjunto preferido de compuestos según se definen en la presente memoria, se contemplan los sustituyentes C_{11} , lo cual significa que la fórmula estructural I solo se modifica en dicha posición. Las posiciones C_2 , C_3 y C_{13} son como en el pelofeno JC168 original, según se representa en la fórmula (XIII) a continuación:



(XIII)

en donde

X^3 es $CR^{3a}R^{3b}$, en donde

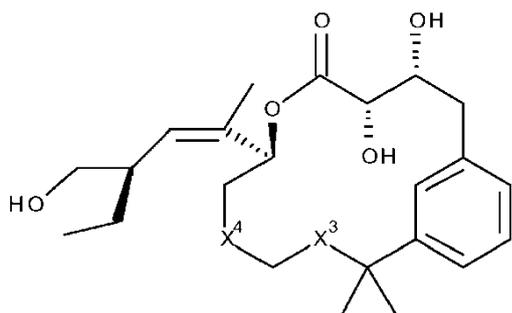
- 20 R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y
- 25 - R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquino de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; o
- R^{3a} y R^{3b} , tomados juntos representan un grupo oxo (=O);
- R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} , y
- 30 - cuando R^{3a} es hidroxilo, R^{3b} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
- cuando R^{3a} es $-NR^{10}R^{11}$, R^{3b} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
 - cuando R^{3a} es halógeno, R^{3b} no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,
 - cuando R^{3b} es hidroxilo, R^{3a} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} , y
 - cuando R^{3b} es $-NR^{10}R^{11}$, R^{3a} no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} .

- cuando R^{3b} es halógeno, R^{3a} no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$.

5 En realizaciones preferidas adicionales de los compuestos definidos por la Fórmula (XIII), R^{3a} es hidrógeno y R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, halógeno y de un grupo seleccionado de: $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} . Preferiblemente, R^{3b} es hidroxilo, halógeno o metoxi.

En realizaciones preferidas adicionales de los compuestos definidos por la Fórmula XIII, R^{3a} y R^{3b} tomados juntos representan un grupo oxo ($=O$).

10 En otro subconjunto de compuestos, según se definen en la presente memoria, se contemplan los sustituyentes C_{11} y C_{13} , lo cual significa que la fórmula estructural I se modifica en las posiciones C_{11} y C_{13} . Las posiciones C_2 y C_3 son como en el pelofeno JC168 original, según se representa en la fórmula (XIV) a continuación:



(XIV)

en donde

X^3 es $CR^{3a}R^{3b}$, X^4 es $CR^{4a}R^{4b}$, en donde

15 - R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

20 - R^{4a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y

25 - R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

30 - R^{4b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; o en donde

- R^{3a} y R^{3b} , o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo ($=O$); y en donde

- R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} , y

- cuando R^{3a} o R^{4a} es hidroxilo, el R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,

35 - cuando R^{3a} o R^{4a} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,

- cuando R^{3a} o R^{4a} es halógeno, el R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,

- cuando R^{3b} o R^{4b} es hidroxilo, el R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} , y

- cuando R^{3b} o R^{4b} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} .

5 - cuando R^{3b} o R^{4b} es halógeno, el R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$.

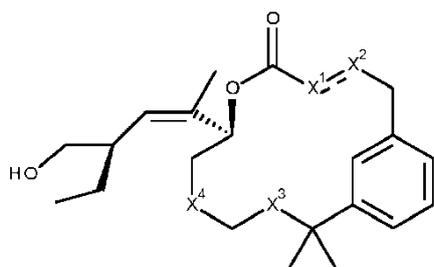
En realizaciones preferidas adicionales de los compuestos definidos por la Fórmula (XIV),

- R^{3a} y R^{4a} son ambos hidrógeno,

10 - R^{3b} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, halógeno y de un grupo seleccionado de: $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , y/o

15 - R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno, hidroxilo, halógeno y de un grupo seleccionado de: $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} . Preferiblemente, R^{3b} es hidroxilo y R^{4b} es metoxi o viceversa. Preferiblemente, R^{3b} es hidroxilo y R^{4b} es halógeno o viceversa. Preferiblemente, R^{3b} es halógeno y R^{4b} es metoxi o viceversa. Preferiblemente, ambos R^{3b} y R^{4b} son hidroxilo, ambos R^{3b} y R^{4b} son halógenos, o ambos R^{3b} y R^{4b} son metoxi.

En otro subconjunto de compuestos, según se definen en la presente memoria, se contemplan los cuatro sustituyentes C_2 , C_3 , C_{11} y C_{13} , lo cual significa que la fórmula estructural I se modifica en las posiciones C_2 , C_3 , C_{11} y C_{13} :



20

(I)

en donde

- X^1 es $CR^{1a}R^{1b}$, X^2 es $CR^{2a}R^{2b}$, X^3 es $CR^{3a}R^{3b}$, X^4 es $CR^{4a}R^{4b}$, y en los que

25 - R^{1a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;

30 - R^{2a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,

- R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6}

35 - R^{4a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y en donde:

40 - R^{1b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueno de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente

se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆,

5 - R^{2b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆,

10 - R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆,

- R^{4b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de -NR¹⁰R¹¹, alquilo de C₁₋₆, alqueno de C₂₋₆, alquino de C₂₋₆, arilo de C₆₋₁₀, arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆;

15 o en donde R^{1a} y R^{1b}, o R^{2a} y R^{2b}, o R^{3a} y R^{3b}, o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O); y en donde el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple o un enlace doble y en donde en caso de un enlace doble, R^{1b} y R^{2b} están ausentes y al menos uno de R^{1a} y R^{2a} no es OH ni -NR¹⁰R¹¹; y en donde:

- R¹⁰ y R¹¹ se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C₁₋₆; y en donde:

20 - cuando R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es hidroxilo, el R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆,

- cuando R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es -NR¹⁰R¹¹, el R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆,

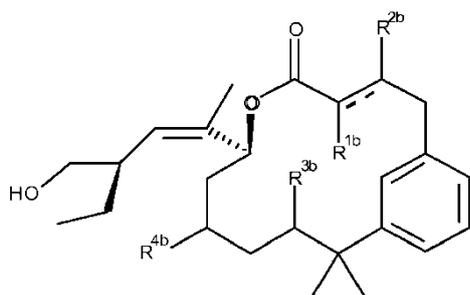
- cuando R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} es halógeno, el R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo ni es -NR¹⁰R¹¹,

25 - cuando R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} es hidroxilo, el R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆, y

- cuando R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} es -NR¹⁰R¹¹, el R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es -NR¹⁰R¹¹, no es halógeno ni es alcoxi de C₁₋₆.

- cuando R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} o R^{4b} es halógeno, el R^{1a}, R^{2a}, R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo ni es -NR¹⁰R¹¹.

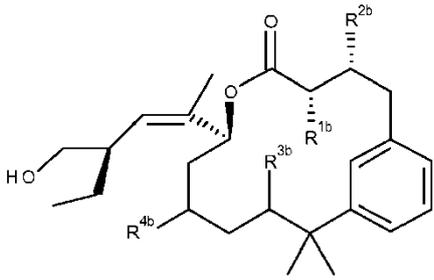
30 En una realización preferida, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ia, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



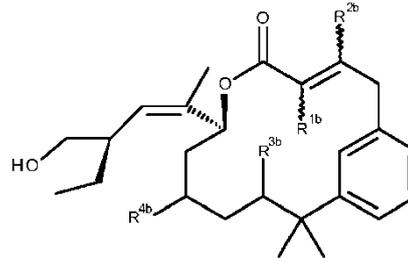
(Ia)

en donde R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente.

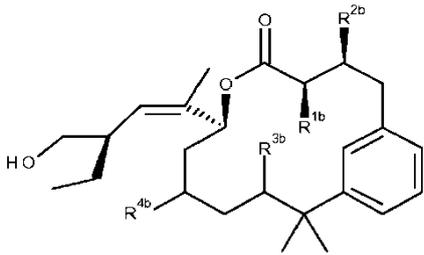
35 En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ib, Ic o Id, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



(Ib)



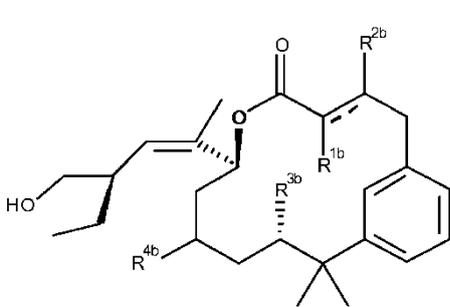
(Ic)



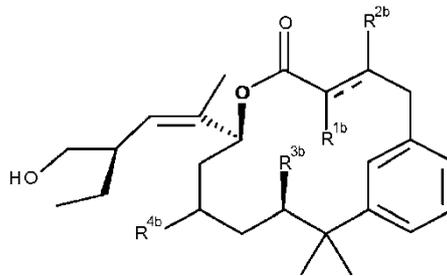
(Id)

5 en donde R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente. El enlace doble en la estructura Ic puede tener la geometría Z o E.

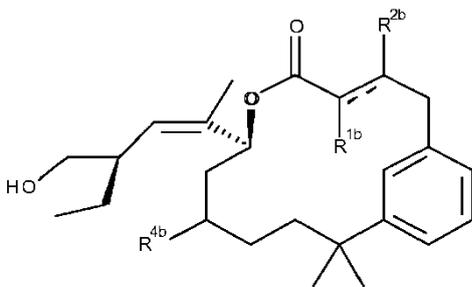
En otra realización preferida, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ie, If o Ig, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



(Ie)



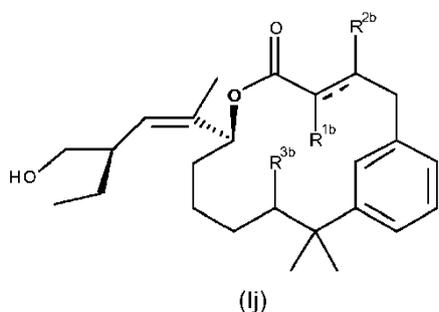
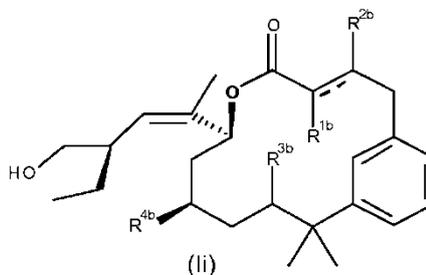
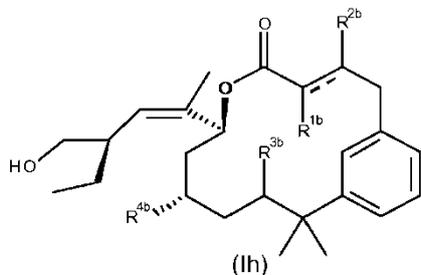
(If)



(Ig)

en donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente. Preferiblemente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple y R^{1b} y R^{2b} están posicionados como en la fórmula Ib o Id. Alternativamente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace doble.

- 5 En otra realización, la invención proporciona compuestos que tienen la Fórmula estructural Ih, li o lj, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos:



- 10 en donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} tiene el mismo significado según se definió anteriormente. Preferiblemente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple y R^{1b} y R^{2b} están posicionados como en la fórmula Ib o Id. Alternativamente, el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace doble.

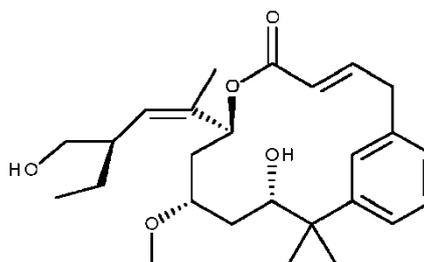
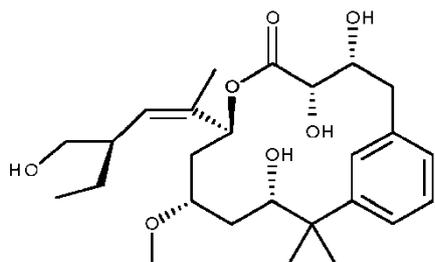
Preferiblemente, R^{3b} y R^{4b} tienen una relación antiestereo en los compuestos definidos en la presente memoria.

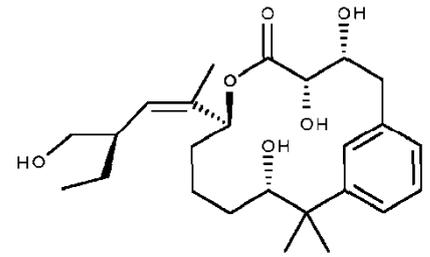
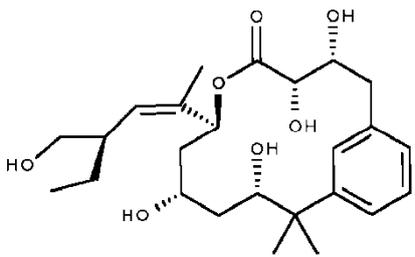
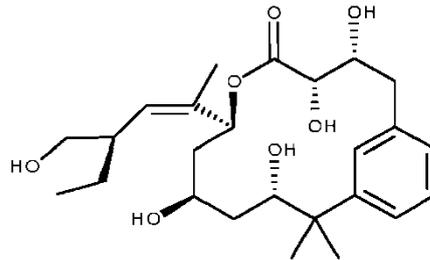
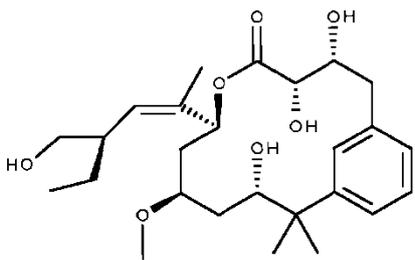
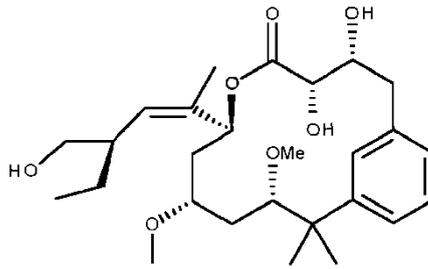
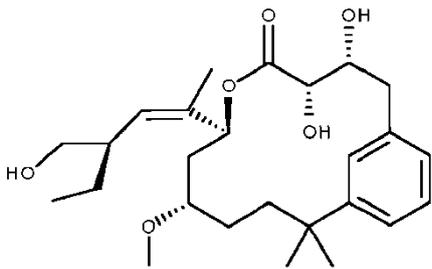
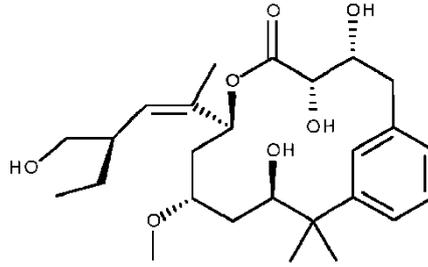
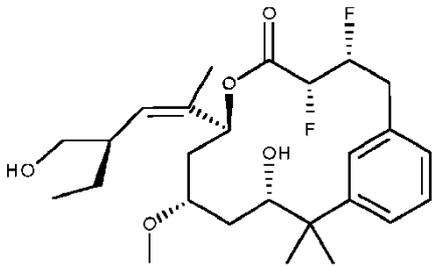
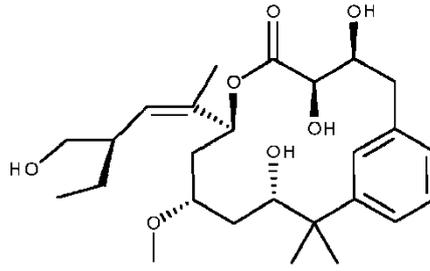
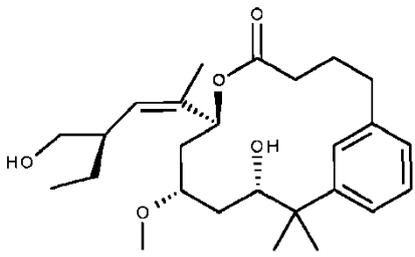
- 15 Preferiblemente, R^{1b} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , preferiblemente R^{1b} y R^{2b} son ambos hidrógeno, hidroxilo, halógeno o metoxi, o una combinación de hidroxilo y metoxi en los compuestos definidos en la presente memoria.

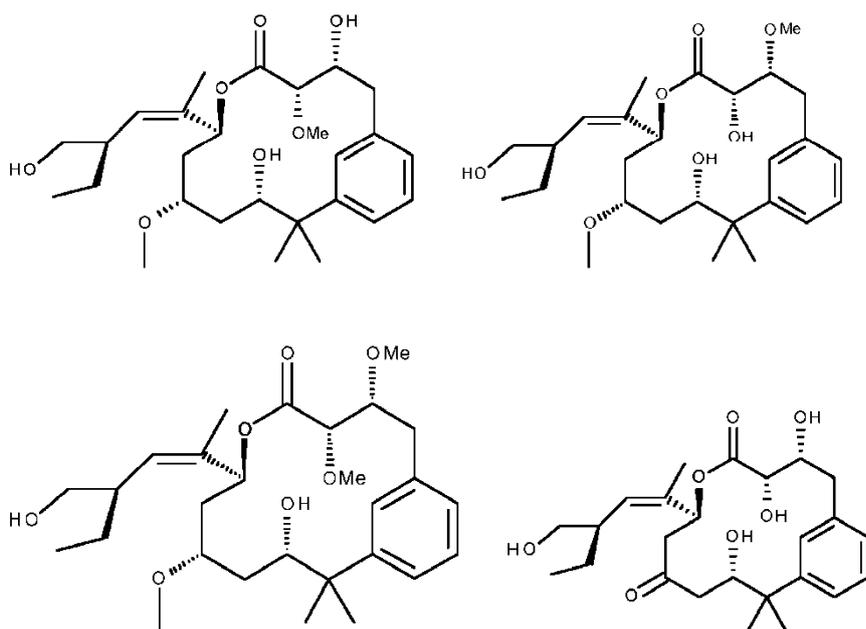
- 20 En realizaciones adicionales preferidas de los compuestos definidos en la presente memoria, R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; preferiblemente R^{3b} es hidroxilo, halógeno o metoxi.

En realizaciones adicionales preferidas de los compuestos definidos en la presente memoria, R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, $-NR^{10}R^{11}$, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; preferiblemente R^{4b} es hidroxilo, halógeno o metoxi.

- 25 Las realizaciones adicionales preferidas de la invención son compuestos que tienen una de las siguientes fórmulas estructurales:







5 En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «halo» o «halógeno» como grupo o parte de un grupo es genérico para flúor, cloro, bromo o yodo.

En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «oxo», según se usa en la presente memoria, se refiere al grupo =O.

En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «hidroxilo» o «hidroxi» según se usa en la presente memoria, se refiere al grupo -OH.

10 El término «alquilo», como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es una cantidad de al menos 1. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos, según se indica en la presente memoria. En general, los grupos alquilo comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, más preferiblemente, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono. Cuando se utiliza un subíndice en la presente memoria después de un átomo de carbono, el subíndice hace referencia a la cantidad de átomos de carbono que el grupo indicado puede contener. Por ejemplo, el término «alquilo de C_{1-6} », como grupo o parte de un grupo, se refiere a un grupo hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en donde n es una cantidad en el intervalo de 1 a 6. Por lo tanto, por ejemplo, los grupos alquilo de C_{1-20} incluyen todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono y, por lo tanto, incluyen, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. Por ejemplo, alquilo de C_{1-6} incluye todos los grupos alquilo lineales o ramificados que tienen 1 a 6 átomos de carbono y, por lo tanto, incluye, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, 2-metil-etilo, butilo y sus isómeros (p. ej., n-butilo, i-butilo y t-butilo); pentilo y sus isómeros, hexilo y sus isómeros. Cuando se utiliza el sufijo «eno» junto con un grupo alquilo, es decir, «alquilen», pretende significar que el grupo alquilo, según se define en la presente memoria, tiene dos enlaces simples como puntos de acoplamiento a otros grupos. Los ejemplos de grupos alquilen incluyen metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiletileno y 1,2-dimetiletileno. De manera similar, cuando los grupos alquilen, según se definen en la presente memoria, y los grupos alquilen, según se definen en la presente memoria, respectivamente, son grupos divalentes que tienen enlaces simples para el acoplamiento a otros dos grupos, se denominan «alquilen» y «alquilen», respectivamente.

30 En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «alquilen de C_{2-6} » como grupo o parte de un grupo, hace referencia a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal, ramificado o cíclico, que comprende uno o más enlaces dobles carbono-carbono. Por lo tanto, los grupos alquilen comprenden, preferiblemente, entre 2 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilen son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros.

35 En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «alquilen de C_{2-6} » como grupo o parte de un grupo, hace referencia a una clase de grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes, en donde la insaturación surge de la presencia de uno o más enlaces triples carbono-carbono. Por lo tanto, los grupos alquilen comprenden, preferiblemente, entre 2 y 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilen son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros.

En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «alcoxi de C₁₋₆» como grupo o parte de un grupo, hace referencia a un grupo que tiene la Fórmula -OR^a en donde R^a es alquilo de C₁₋₆, según se definió anteriormente en la presente memoria. Los ejemplos de alcoxi de C₁₋₆ adecuados incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentiloxi y hexiloxi.

5 En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «arilo de C₆₋₁₀», como grupo o parte de un grupo, hace referencia a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado que tiene un anillo simple (es decir, fenilo) o múltiples anillos aromáticos fusionados entre sí (p. ej., naftaleno), o enlazados covalentemente, que contiene típicamente 6 a 10 átomos; en donde al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente uno a dos anillos adicionales (ya sean cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) fusionados a este. Los
10 ejemplos de arilo adecuados incluyen arilo de C₆₋₁₀, más preferiblemente, arilo de C₆₋₈. Los ejemplos comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, o 1- o 2-naftanelilo; 5- o 6-tetralinilo, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- o 8-azulenilo, 4-, 5-, 6 o 7-indenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- o 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo y 1,4-dihidronaftilo. Cuando se utiliza el sufijo «eno» junto con un grupo arilo, pretende significar que el grupo arilo, según se define en la presente memoria, tiene dos enlaces simples como puntos de acoplamiento a otros grupos, tales como fenileno, bifenilileno, naftileno o indenileno. Cuando un átomo de carbono en un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en la presente memoria anillo heteroarilo.

En los compuestos definidos en la presente memoria, el término «arilo de C₆₋₁₀ alquilo de C₁₋₆» como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de C₁₋₆, según se define en la presente memoria, en donde al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por al menos un arilo de C₆₋₁₀, según se define en la presente memoria. Los
20 ejemplos de un grupo arilo de C₆₋₁₀alquilo de C₁₋₆ incluyen bencilo, fenetilo, dibencilmetilo, metilfenilmetilo y 3-(2-naftil)-butilo.

El término «enfermedad o trastorno proliferativo» pretende incluir todo el crecimiento y proliferación de células neoplásicas, ya sean malignas o benignas, incluidas todas las células y tejidos transformados y todas las células y tejidos cancerosos. Las enfermedades o trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a, lesiones premalignas o precancerosas, crecimientos celulares anormales, tumores benignos, tumores malignos y cáncer.
25

Los ejemplos adicionales de enfermedades y/o trastornos proliferativos incluyen, pero no se limitan a, neoplasmas, ya sean benignos o malignos, ubicados en la próstata, colon, abdomen, huesos, mamas, sistema digestivo, hígado, páncreas, peritoneo, glándulas endócrinas (suprarrenales, paratiroides, pituitarias, testículos, ovarios, timo, tiroides), ojo, vías aéreas superiores, sistema nervioso (central y periférico), sistema linfático, pélvico, piel, tejido
30 blando, bazo, torácico y/o tracto urogenital. En una realización preferida, el trastorno proliferativo implica un tumor.

Según se usa en la presente memoria, los términos «tumor» o «tejido tumoral» hacen referencia a una masa de tejido anormal que resulta de la división celular excesiva. Un tumor o tejido tumoral comprende «células tumorales» que son células neoplásicas que propiedades de crecimiento anormales y sin utilidad para las funciones corporales. Los tumores, el tejido tumoral y las células tumorales pueden ser benignos o malignos. Un tumor o tejido tumoral
35 también puede comprender «células no tumorales asociadas al tumor», p. ej., células vasculares que forman vasos sanguíneos para abastecer al tumor o tejido tumoral. Las células tumorales pueden inducir a que las células no tumorales se repliquen y desarrollen, por ejemplo, por la inducción de la angiogénesis en un tumor o tejido tumoral. En otra realización preferida, el trastorno proliferativo implica una neoplasia o cáncer.

Según se usa en la presente memoria, el término «neoplasia» hace referencia a un tumor o un cáncer no benigno. Según se usa en la presente memoria, el término «cáncer» connota un tipo de enfermedad proliferativa que incluye una neoplasia caracterizado por un crecimiento celular desregulado o descontrolado. Los ejemplos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, carcinoma, linfoma, blastoma, sarcoma y leucemia o neoplasias linfoides. Los ejemplos particulares de dichos cánceres se indican a continuación e incluyen: cáncer de células escamosas (por ejemplo, cáncer de células escamosas epiteliales), cáncer de pulmón que incluye cáncer pulmonar microcítico, cáncer pulmonar no microcítico, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma escamoso de pulmón y carcinoma de pulmón de célula grandes, cáncer del peritoneo, cáncer hepatocelular, cáncer gástrico o de estómago que incluye cáncer gastrointestinal, cáncer pancreático, glioblastoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, sarcoma de Kaposi, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, hepatoma, cáncer de mama, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio o carcinoma uterino, carcinoma de glándula salival, cáncer renal o de riñón, cáncer de próstata, cáncer de vulva, cáncer de tiroides, carcinoma hepático, carcinoma anal, carcinoma de pene, así como también cáncer del sistema nervioso central, melanoma, cáncer de vías aéreas superiores, cáncer óseo, cáncer de duodeno, cáncer esofágico, cáncer de tiroides, cáncer hematológico. El término «cáncer» incluyen células o tumores malignos primarios (p. ej., aquellos cuyas células no han migrado a sitios en el cuerpo del sujeto distintos del sitio de la neoplasia o tumor original) y células o tumores malignos secundarios (p. ej., aquellos que surgen de la metástasis, la migración de células malignas o células tumorales a sitios secundarios que son diferentes del sitio del tumor original).
55

En una realización adicional, el trastorno proliferativo es una afección premaligna. Se sabe o sospecha que las afecciones premalignas preceden a la progresión de la neoplasia o cáncer, en particular, cuando se ha producido un

crecimiento celular no neoplásico que consiste en hiperplasia, metaplasia o, lo más específico, displasia (para acceder a una revisión de dichas condiciones de crecimiento anormal, véase Robbins and Angell 1976 (Basic Pathology, 2ª Ed., W. B. Saunders Co., Philadelphia, págs. 68-79).

5 La «hiperplasia» es una forma de proliferación celular controlada que implica un aumento en la cantidad de células en un tejido u órgano, sin alteración significativa en la estructura o función. Los trastornos hiperplásicos que se pueden tratar mediante el método, según se define en la presente memoria, incluyen, pero no se limitan a, hiperplasia de ganglios linfáticos mediastinales angiofolicular, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, hiperplasia melanocítica atípica, hiperplasia de células basales, hiperplasia de ganglios linfáticos gigante benigna, hiperplasia del cemento, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia sebácea congénita, hiperplasia quística, hiperplasia quística de la mama, hiperplasia de la dentición, hiperplasia ductal, hiperplasia endometrial, hiperplasia fibromuscular, hiperplasia epitelial focal, hiperplasia gingival, hiperplasia fibrosa inflamatoria, hiperplasia papilar inflamatoria, hiperplasia endotelial papilar intravascular, hiperplasia nodular de la próstata, hiperplasia regenerativa nodular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperplasia sebácea senil e hiperplasia verrugosa.

15 «Metaplasia» es una forma de crecimiento celular controlado donde un tipo de célula adulta o completamente diferenciada se sustituye por otro tipo de célula adulta. Los trastornos metaplásicos que se pueden tratar mediante el método, según se define en la presente memoria, incluyen, pero no se limitan a, metaplasia mielocitoide agnógena, metaplasia apócrina, metaplasia atípica, metaplasia autoparenquimatosa, metaplasia tejido conjuntivo, metaplasia epitelial, metaplasia intestinal, anemia metaplásica, osificación metaplásica, pólipos metaplásicos, metaplasia mielocitoide, metaplasia mielocitoide primaria, metaplasia mielocitoide secundaria, metaplasia escamosa, metaplasia escamosa de amnios y metaplasia mielocitoide sintomática.

20 «Displasia» es con frecuencia un precursor del cáncer, y se encuentra principalmente en el epitelio; es la forma más incontrolada de crecimiento celular no neoplásico, implica una pérdida de la uniformidad de las células individuales y la orientación arquitectónica de las células. Las células displásicas a menudo tienen núcleos anormalmente grandes, profundamente manchados y exhiben pleomorfismo. La displasia se produce de forma característica cuando existe
25 una irritación o inflamación crónica. Los trastornos displásicos que se pueden tratar mediante el método, según se define en la presente memoria, incluyen, pero no se limitan a, displasia ectodérmica anhidrótica, displasia anterofacial, displasia torácica asfixiante, displasia atriódigital, displasia broncopulmonar, displasia cerebral, displasia cervical, displasia condroectodérmica, displasia cleidocraneana, displasia ectodérmica congénita, displasia craneodiafisaria, displasia craneocarpotarsal, displasia craneometafisaria, displasia de la dentina, displasia diafisaria, displasia ectodérmica, displasia del esmalte, displasia encefalo-oftálmica, displasia epifisaria hemimélica, displasia epifisaria múltiple, displasia epifisaria punctata, displasia epitelial, displasia faciодigitogenital, displasia fibrosa mandibular familiar, displasia blanca plegada familiar, displasia fibromuscular, displasia fibrosa ósea, displasia ósea florida, displasia renal-retinal hereditaria, displasia ectodérmica hidrótica, displasia ectodérmica hipohipidrótica, displasia tímica linfopénica, displasia mamaria, displasia mandibulofacial, displasia metafisaria, displasia de Mondini, displasia fibrosa monostótica, displasia mucoepitelial, displasia epifisaria múltiple, displasia oculoauriculovertebral, displasia oculodentodigital, displasia oculovertébral, displasia odontógena, displasia oftalmomandibulomélica, displasia cemental periapical, displasia fibrosa polioestótica, displasia pseudocondroplásica, displasia espondiloepifisaria, displasia retinal, displasia septo-óptica, displasia espondiloepifisaria y displasia ventriculorrádial. Los trastornos preneoplásicos adicionales incluyen, pero no se limitan a, trastornos disproliferativos benignos (p. ej.,
35 tumores benignos, afecciones fibroquísticas, hipertrofia tisular, pólipos intestinales, pólipos de colon y displasia esofágica), leucoplasia, queratosas, enfermedad de Bowen, elastosis actínica, queilitis solar y queratosis solar.

40 En realizaciones preferidas, el trastorno proliferativo se elige de glioma, preferiblemente glioblastoma; cáncer de próstata, cáncer de pulmón no microcítico (CPCNP); melanoma, cáncer de vías aéreas superiores, cáncer de páncreas o cáncer de colon. Al exhibir el efecto antiproliferativo de los compuestos de la invención en líneas celulares derivadas de estos tipos de cáncer, los inventores notaron que los tipos de cáncer mencionados anteriormente se pueden beneficiar particularmente con los agentes de la invención y sus usos.

45 Según se usa en la presente memoria, el término «glioma» se refiere a su connotación reconocida en la técnica. Con fines de ilustración adicional y no como limitación, el término «glioma» hace referencia a un tumor que se origina en la neuroglia del cerebro o médula espinal. Los gliomas pueden derivarse de los tipos de gliocitos, tales como, p. ej.,
50 astrocitos y oligodendrocitos, por lo tanto, los gliomas incluyen astrocitomas y oligodendrogliomas, así como gliomas anaplásicos, glioblastomas y ependimomas. Los astrocitomas y ependimomas se pueden presentar en todas las áreas del cerebro y médula espinal en niños y adultos. Los oligodendrogliomas típicamente se presentan en los hemisferios cerebrales de adultos. Los gliomas astrocíticos malignos se asocian a pronósticos peores debido a su capacidad para infiltrarse de forma difusa en el parénquima cerebral normal e incluyen los tumores grado II, III y IV según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

La memoria descriptiva proporciona, además, métodos para tratar trastornos proliferativos en un sujeto que necesita dicho tratamiento, que comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o la composición farmacéutica, según se definieron en la presente memoria.

- Según se usan en la presente memoria, los términos «tratar» o «tratamiento» hacen referencia tanto al tratamiento terapéutico como a medidas preventivas y profilácticas, en las que el objetivo es prevenir o enlentecer (reducir) un cambio fisiológico o trastorno no deseado, tal como el desarrollo o esparcimiento de la enfermedad proliferativa, p. ej., el cáncer. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero no se limitan a, el alivio de los síntomas, la disminución del alcance de la enfermedad, la estabilización (es decir, no empeoramiento) del estado de la enfermedad, el retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, la mejora o paliación del estado de la enfermedad y la remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o no detectable. «Tratamiento» también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la expectativa de supervivencia de no recibir tratamiento.
- Según se usa en la presente memoria, una frase tal como «un sujeto que necesita tratamiento» incluye a sujetos, tales como sujetos mamíferos, que se beneficiarían con el tratamiento de una afección dada, preferiblemente una enfermedad proliferativa tal como, p. ej., cáncer, p. ej., según se indicó anteriormente.
- Dichos sujetos típicamente incluirán a, pero sin limitarse a, los que han recibido un diagnóstico de la afección, preferiblemente una enfermedad proliferativa, p. ej., cáncer, los propensos a padecer o desarrollar dicha afección y/o aquellos en los que se debe prevenir la afección.
- La expresión «cantidad terapéuticamente eficaz» se refiere a una cantidad de compuesto o composición farmacéutica según se definen en la presente memoria, eficaz para tratar una enfermedad o un trastorno en un sujeto, es decir, para obtener un efecto y rendimiento local o sistémico deseado. A modo de ejemplo y sin limitación, en el caso de una enfermedad proliferativa, p. ej., el cáncer, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco puede reducir la cantidad de células cancerosas; reducir el tamaño del tumor; inhibir (es decir, disminuir en cierta medida y, preferiblemente, detener) la infiltración de células cancerosas en órganos periféricos; inhibir (es decir, disminuir en cierta medida y, preferentemente, detener) la metástasis tumoral; inhibir, en cierta medida, el crecimiento tumoral; potenciar la eficacia de otra terapia anticancerosa; y/o aliviar en cierta medida uno o más síntomas asociados con el cáncer. En la medida que el fármaco puede prevenir el crecimiento y/o destruir las células cancerosas existentes, este puede ser citostático y/o citotóxico. En el caso de terapias para el cáncer, la eficacia se puede medir, por ejemplo, al evaluar el tiempo hasta la progresión de la enfermedad (TTP, por sus siglas en inglés) y/o al determinar la tasa de respuesta (RR, por sus siglas en inglés). Por lo tanto, la expresión se refiere a la cantidad de compuesto o composición farmacéutica que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o humano que busca un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro médico, que incluye el alivio de los síntomas del cáncer que se está tratando. En particular, estos términos hacen referencia a la cantidad de compuesto o composición farmacéutica según la invención que es necesaria para prevenir, curar, mejorar o al menos reducir al mínimo la afectación clínica, los síntomas o las complicaciones asociada al cáncer en una dosis simple o en múltiples.
- El compuesto o la composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, se puede utilizar solo o en combinación con cualquiera de las terapias para el cáncer seleccionadas del grupo que comprende quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y/o terapia génica. Según se usa en la presente memoria, el término «terapia para el cáncer» pretende abarcar a radioterapia, la quimioterapia, la inmunoterapia, la terapia génica, la cirugía, así como combinaciones de estas.
- En otra realización preferida, el compuesto o la composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, se puede utilizar solo o en combinación con uno o más compuestos activos que son adecuados para el tratamiento del cáncer. El término «compuesto activo» hace referencia a un compuesto distinto de los agentes de la invención que se utiliza para tratar el cáncer. Los compuestos activos preferiblemente se pueden seleccionar del grupo que comprende agentes radioterapéuticos, agentes quimioterapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, temozolomida, vincristina, vinorelbina, procarbazona, carmustina, lomustina, taxol, pelorusido, taxotero, tamoxifeno, ácido retinoico, 5-fluorouracil, ciclofosfamida y talidomida.
- El compuesto o la composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, se puede administrar solo o en combinación con uno o más compuestos activos. El último se puede administrar antes, después o de forma simultánea con la administración de dicho agente(s).
- La expresión «farmacéuticamente aceptable», según se usa en la presente memoria, es congruente con la técnica y significa compatible con los otros ingredientes de una composición farmacéutica y no perjudicial para su receptor.
- Los compuestos, según se definen en la presente memoria, se pueden formular opcionalmente como una sal farmacéuticamente aceptable. La expresión «sal farmacéuticamente aceptable», según se usa en la presente memoria, significa una sal de adición de ácido inorgánica tal como clorhidrato, sulfato y fosfato, o una sal de adición de ácido orgánica tal como acetato, maleato, fumarato, tartrato y citrato. Los ejemplos de sales de metales farmacéuticamente aceptables son sales de metal alcalino tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio, sal de aluminio y sal de zinc. Los ejemplos de sales de amonio farmacéuticamente aceptables son sal de amonio y sal de tetrametilamonio. Los ejemplos de sales de

adición de amina orgánicas farmacéuticamente aceptables son sales con morfina y piperidina. Los ejemplos de sales de adición de aminoácido orgánicas farmacéuticamente aceptables son sales con lisina, glicina y fenilalanina.

La composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, puede comprender, además al menos un compuesto activo, según se definió anteriormente.

5 La composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, se puede administrar por vía oral, por ejemplo, en forma de pastillas, comprimidos, comprimidos laqueados, comprimidos recubiertos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras o blandas, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios. La administración también se puede llevar a cabo de forma parenteral, por ejemplo, por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, en forma de disoluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas son, por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo, en forma de ungüentos, tinturas, pulverizadores o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en forma de mezclas para pulverizadores o aerosoles nasales, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas.

15 La composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, se puede preparar de forma de por sí conocida para un experto en la técnica. Con este fin, al menos un compuesto, según se define en la presente memoria, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, según se definió anteriormente, uno o más excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se pueden reunir en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que luego se puede utilizar como un producto farmacéutico en medicina humana o medicina veterinaria.

20 A modo de ejemplo, dicha formulación puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea, o infusión intravenosa), para administración tópica (incluida ocular), para administración por inhalación, mediante un parche cutáneo, mediante un implante o mediante un supositorio. Dichas formas de administración adecuadas, que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo del modo de administración, así como los métodos y vehículos, diluyentes y excipientes para uso en la preparación de estas, serán evidentes para el experto, p. ej., según se describen en los libros de textos estándares, tales como la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

30 Como ejemplos, el compuesto activo, según se define en la presente memoria, junto con una o más sustancias vehículo y/o aditivos farmacéuticos sólidos o líquidos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se pueden reunir en una forma de administración o forma de dosificación adecuada que luego se puede utilizar como un producto farmacéutico en medicina humana. Para la producción de pastillas, comprimidos, comprimidos recubiertos con azúcar y cápsulas de gelatina duras se puede utilizar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo, almidón de maíz o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales. Los vehículos para cápsulas de gelatina blandas y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos. Los vehículos para la preparación de disoluciones, por ejemplo, de disoluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, disolución de cloruro de sodio fisiológica, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol o aceites vegetales. También se puede liofilizar el ácido nucleico y/o el compuesto activo y utilizar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para preparar preparaciones para inyección o infusión. Los vehículos adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros o ácido glicólico y ácido láctico.

40 Las composiciones farmacéuticas, según se definen en la presente memoria, también pueden contener aditivos, por ejemplo, cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizadores, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorante, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tampón, disolventes, solubilizadores, agente para lograr un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de recubrimiento o antioxidantes.

45 Para una forma de administración oral, las composiciones farmacéuticas, según se definen en la presente memoria, se pueden mezclar con aditivos adecuados, tales como excipientes, estabilizadores o diluyentes inertes, y reunirse mediante los métodos habituales en formas de administración adecuadas, tales como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras, disoluciones acuosas, alcohólicas u oleosas. Los ejemplos de vehículos inertes adecuados son goma arábiga, carbonato de magnesio, fosfato potásico, lactosa, glucosa, o almidón, en especial, almidón de maíz. En este caso, la preparación se puede llevar a cabo como gránulos y húmedos. Los excipientes o disolventes oleosos adecuados son aceites vegetales o animales, tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Los disolventes adecuados para disoluciones acuosas o alcohólicas son agua, etanol, disoluciones de azúcar o mezclas de estas. También son útiles los polietilenglicoles y polipropilenglicoles como auxiliares adicionales para otras formas de administración. Como comprimidos de liberación inmediata, estas composiciones pueden contener celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, almidón, estearato de magnesio y lactosa y/u otros excipientes, aglutinantes, extendedores, desintegrantes, diluyentes y lubricantes conocidos en la técnica.

La administración oral de una composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, que comprende al menos un compuesto, según se define en la presente memoria, o una sal o éster y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este, se logra de forma adecuada al combinar de manera uniforme y estrecha una cantidad adecuada de dicho compuesto en forma de polvo, opcionalmente incluir también un vehículo sólido finamente dividido, y encapsular la combinación en, por ejemplo, una cápsula de gelatina dura. El vehículo sólido puede incluir una o más sustancias, que actúan como aglutinantes, lubricantes, agentes desintegrantes o agentes colorantes. Los vehículos sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, polivinilpirrolidina, ceras de punto de fusión bajo y resinas de intercambio iónico.

Algunos ejemplos preferidos de dichas preparaciones incluyen comprimidos, pastillas, polvos, grageas, sobres, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, disoluciones, jarabes, aerosoles, ungüentos, cremas, lociones, cápsulas de gelatina blandas y duras, supositorios, gotas, disoluciones estériles inyectables y polvos envasados estériles (que normalmente se reconstituyen antes del uso) para administración como bolo y/o para administración continua, que se puede formular con vehículos, excipientes y diluyentes que son adecuados de por sí para dichas formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma acacia, fosfato cálcico, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, metil y propilhidroxibenzoatos, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de estos. Las formulaciones opcionalmente pueden contener otras sustancias farmacéuticamente activas (que pueden o no conducir a un efecto sinérgico con los compuestos de la invención) y otras sustancias que se utilizan comúnmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, agentes dispersantes, desintegrantes, agentes de carga, cargas, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, reguladores de flujo o agentes de liberación. Las composiciones también se pueden formular para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada del(de los) compuesto(s) activo(s) contenidos en estas, por ejemplo, utilizando liposomas o matrices poliméricas hidrófilas basadas en geles naturales o polímeros sintéticos.

La dosificación o cantidad de compuestos de la invención utilizada, opcionalmente en combinación con uno o más compuestos activos que se administrarán, depende del caso individual y, como es habitual, se adaptará a las circunstancias individuales para lograr un efecto óptimo. Por lo tanto, depende de la naturaleza y gravedad del trastorno que se tratará, y también del sexo, edad, peso y la respuesta individual del humano o animal que se tratará, de la eficacia y duración de la acción de los compuestos utilizados, de si el tratamiento es agudo o crónico o profiláctico o de si se administran otros compuestos activos además del(de los) agente(s) de la invención.

La memoria descriptiva proporciona un kit que comprende una composición farmacéutica, según se define en la presente memoria, y un compuesto activo adicional, según se define en la presente memoria, para administración simultánea, separada o secuencial a un sujeto que lo necesita.

De acuerdo con el método de tratamiento, según se define en la presente memoria, dicha composición farmacéutica se puede administrar por separado en diferentes momentos durante el transcurso de la terapia o de forma simultánea en formas de combinación divididas o simples. Por lo tanto, se debe entender que el método de tratamiento comprende todos estos regímenes de tratamiento simultáneo o alternativo y el término «administrar» se interpretará en consecuencia.

Esencialmente, los modos primarios de tratamiento de cánceres de tumores sólidos comprenden cirugía, radioterapia y quimioterapia, por separado y en combinación. Los compuestos, según se definen en la presente memoria, son adecuados para uso en combinación con estas técnicas medicinales. Los compuestos, según se definen en la presente memoria, pueden ser útiles para aumentar la sensibilidad de las células tumorales a la radiación en la radioterapia y también para potenciar o mejorar el daño a los tumores por parte de los agentes quimioterapéuticos. Los compuestos, según se definen en la presente memoria, y sus sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables también pueden ser útiles para sensibilizar a las células tumorales resistentes a múltiples fármacos. Los compuestos, según se definen en la presente memoria, son compuestos terapéuticos útiles para administración junto con otros fármacos o terapias para potenciar su efecto.

En otra realización, la administración se puede llevar a cabo con alimentos, p. ej., una comida rica en grasas. El término «con alimentos» significa el consumo de una comida durante o no más de alrededor de una hora antes o después de la administración de una composición farmacéutica según la invención.

La administración oral de una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto, según se define en la presente memoria, o una sal o éster y/o solvato farmacéuticamente aceptable de este, también se puede lograr al preparar cápsulas o comprimidos que contienen la cantidad deseada de dicho compuesto, opcionalmente combinado con un vehículo sólido, según se describió anteriormente. Los comprimidos que contienen la composición farmacéutica de la invención se pueden preparar al mezclar de manera uniforme y estrecha el ingrediente activo con un vehículo sólido, según se describió anteriormente, para proporcionar una mezcla que tiene las propiedades de compresión necesarias, y luego comprimir la mezcla en una máquina adecuada hasta obtener la

forma y el tamaño deseados. Los comprimidos moldeados se pueden realizar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

5 Cuando se administran mediante aerosol nasal o inhalación, estas composiciones se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas y se pueden preparar como disoluciones en disolución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes conocidos en la técnica. Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para la administración en forma de aerosoles o pulverizadores son, por ejemplo, disoluciones, suspensiones o emulsiones de los compuestos de la invención o sus sales fisiológicamente tolerables en un disolvente farmacéuticamente aceptable, tal como etanol o agua, o una mezcla de dichos disolventes. Si es necesario, la formulación también puede contener, adicionalmente, otros auxiliares farmacéuticos tales como tensioactivos, emulsionantes y estabilizadores, así como propulsores.

10 Para administración subcutánea o intravenosa, el compuesto, según se define en la presente memoria, si se desea con las sustancias habituales tales como solubilizantes, emulsionantes o auxiliares adicionales, se reúnen en una disolución, suspensión o emulsión. Los compuestos, según se definen en la presente memoria, también se pueden liofilizar y los liofilizados obtenidos se puede utilizar, por ejemplo, para la producción de preparaciones para inyección o infusión. Los disolventes adecuados son, por ejemplo, agua, disolución salina fisiológica o alcoholes, p. ej. etanol, propanol, glicerol, además disoluciones de azúcar, tales como disoluciones de glucosa o manitol, o alternativamente mezclas de los diversos disolventes mencionados. Las disoluciones o suspensiones inyectables se pueden formular según la técnica conocida, utilizando diluyentes o disolventes parenteralmente aceptables, no tóxicos, adecuados, tales como manitol, 1,3-butanodiol, agua, disolución de Ringer o solución de cloruro de sodio isotónica, o agentes dispersantes o humectantes o de suspensión adecuados, tales como aceites estériles, insípidos, fijos, incluidos mono o diglicéridos sintéticos, y ácidos grasos, incluido ácido oleico.

15 Cuando se administran por vía rectal en forma de supositorios, estas formulaciones pueden prepararse al mezclar los compuestos según la invención con un excipiente no irritante adecuado, tal como manteca de cacao, ésteres de glicérido sintéticos o polietilenglicoles, que son sólidos a temperaturas normales, pero se vuelven líquidos y/o se disuelven en la cavidad rectal para liberar el fármaco.

20 Las composiciones farmacéuticas, según se define en la presente memoria, se pueden administrar a humanos en intervalos de dosificación específicos para cada compuesto comprendido en dichas composiciones. Los compuestos comprendidos en dicha composición se pueden administrar juntos o por separado.

30 Sin embargo, se entenderá que el nivel de dosificación y la frecuencia de dosificación específicos para cualquier paciente específico pueden variar y dependerán de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico utilizado, la estabilidad metabólica y duración de la acción de dicho compuesto, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el modo y el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad de la afección específica y el hospedador que se somete a terapia.

35 La presente invención también proporciona una nueva vía sintética para obtener los compuestos, según se definen en la presente memoria, en grandes cantidades.

Dicho nuevo proceso para producir un compuesto según la fórmula general (I) de la invención, comprende las etapas de:

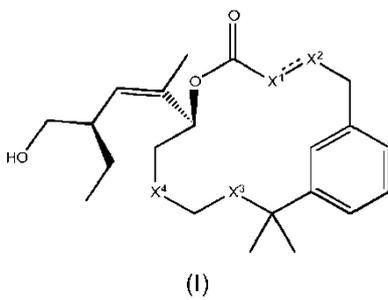
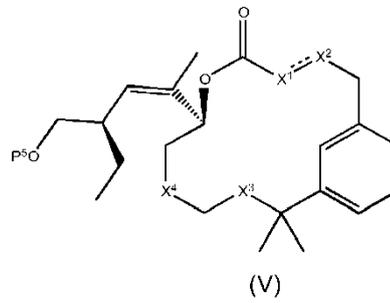
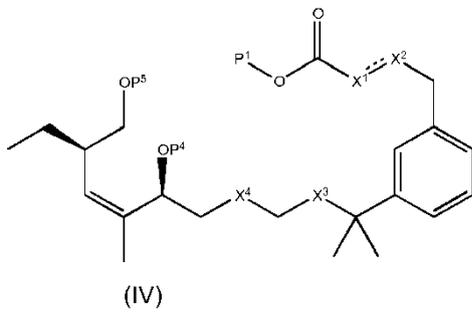
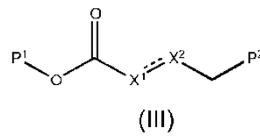
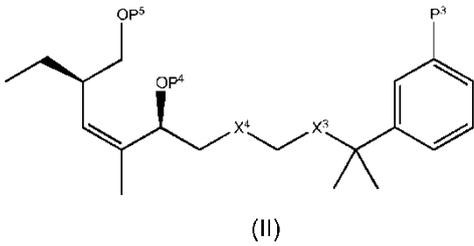
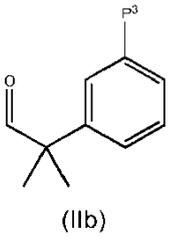
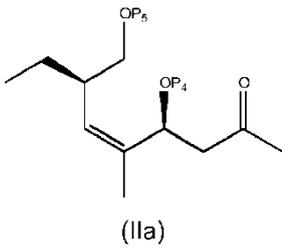
40 (a) hacer reaccionar una metil cetona que tiene la Fórmula estructural IIa con un aldehído que tiene la Fórmula estructural IIb, a través de acoplamiento aldólico, en donde P⁵ es un grupo protector, y ejecutar las interconversiones de grupos funcionales adecuadas para obtener así un compuesto que tiene la Fórmula estructural II;

(b) proteger los grupos funcionales en las posiciones X³ y X⁴ en el compuesto de Fórmula II, según sea necesario;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III en presencia de un catalizador adecuado para producir un compuesto de fórmula (IV),

45 (d) retirar los grupos protectores P¹ y P⁴ en el compuesto resultante y esterificar el COOH desprotegido con el grupo OH de C₁₅, ejecutar las interconversiones de grupos funcionales adecuadas para obtener así la lactona que tiene la Fórmula estructural V; y

50 (e) desproteger P⁵ en el compuesto que tiene la Fórmula estructural V y desproteger cualquiera de los grupos X¹, X², X³ o X⁴ posiblemente protegidos, si es necesario después de ejecutar interconversiones de grupos funcionales adecuadas adicionales, para obtener así un compuesto que tiene la Fórmula estructural I, siguiendo en general el esquema de reacción a continuación:



en donde

P¹ es hidrógeno o un grupo protector carboxilo; por ejemplo, alquilo opcionalmente sustituido, preferiblemente P¹ es metilo;

P² se selecciona de halógeno, pseudohalógeno, CF₃SO₃, OAc, preferiblemente P² es bromo, y simultáneamente, P³ es una tralquiltina, tal como trimetiltina o tri-*n*-butiltina, un ácido borónico o un éster borónico;

o, alternativamente,

5 P² es una tralquiltina, tal como trimetiltina o tri-*n*-butiltina, un ácido o éster borónico; y simultáneamente P³ se selecciona de halógeno, pseudohalógeno, CF₃SO₃, OAc, (por ejemplo, P³ es bromo);

P⁴ se selecciona de un grupo protector elegido ortogonalmente, preferiblemente P⁴ es MPM (4-OMe-Bn);

P⁵ es un grupo protector que se puede retirar ortogonalmente, preferiblemente seleccionado de: TBS (*tert*-butildimetilsilil) o MEM (2-metoxietoximetil);

10 el catalizador adecuado es típicamente un metal de transición con ligandos. Por ejemplo, dicho catalizador adecuado puede ser Pd₂(dba)₃.CHCl₃; y X¹, X², X³ y X⁴ tienen el mismo significado que se definió anteriormente, y en donde, si están presentes, sus grupos funcionales se protegen de forma adecuada en las etapas (a) y (b), se interconvierten funcionalmente, según sea necesario, y se desprotegen en consecuencia en la etapa (e).

15 Dependiendo del tipo de grupo funcional o sustituyente en X¹, X², X³ y X⁴, puede existir una necesidad diferente de protegerlos contra hacer reacción con otros grupos funcionales durante las diferentes etapas de acoplamiento o para evitar selectivamente que sufran una interconversión de grupo funcional. Por lo tanto, puede ser necesario, p. ej., proteger los grupos funcionales de X¹, X², X³ y X⁴ en las etapas (a) y (b) y posteriormente desprotegerlos en consecuencia en la etapa final (e).

Dichos grupos protectores se conocen en la técnica. Los grupos protectores preferidos se pueden seleccionar del grupo que comprende:

20 a) para grupos hidroxilo: éter de metoximetilo (MOM-OR), éter de (2-metoxietoxi)metilo (MEM-OR), éter de tetrahidropiraniolo (THP-OR), éter de *t*-butilo, éter de alilo, éter de bencilo (Bn-OR), éter de *t*-butildimetilsililo (TBDMS-OR), éter de *t*-butildifenilsililo (TBDPS-OR), éster de ácido acético, éster de ácido pivalico y éster de ácido benzoico;

b) para grupos carbonilo: Dimetil acetal, 1,3-Dioxano, 1,3-Dioxolano, 1,3-Ditiano y *N,N*-Dimetilhidrazona;

25 c) para grupos carboxilo: éster de metilo, éster de etilo, éster de *t*-butilo, éster de bencilo, éster de *S*-*t*-butilo y 2-*alquil*-1,3-oxazolina;

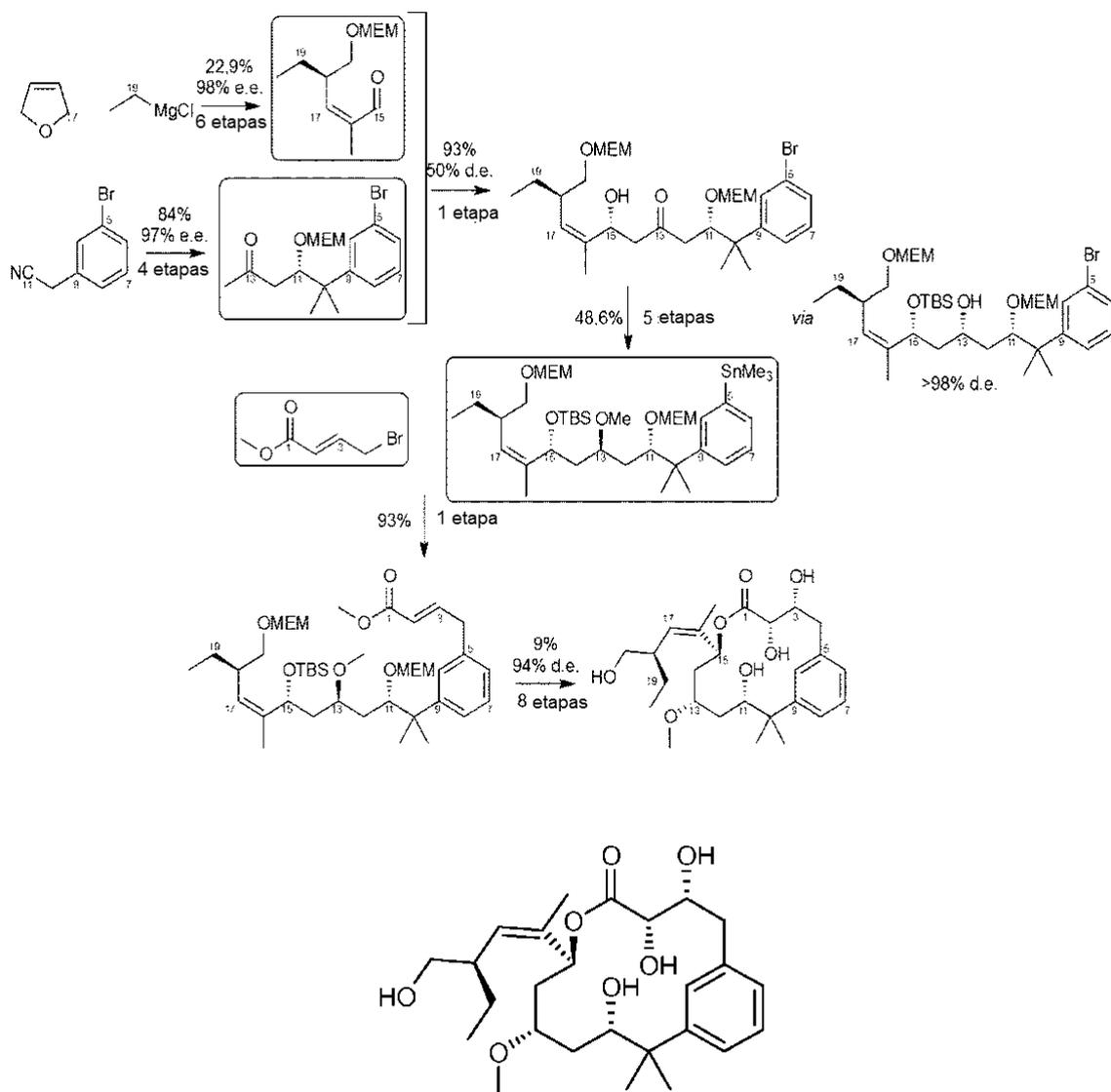
d) para grupos amino: carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc-NRR'), carbamato de *t*-butilo (Boc-NRR'), carbamato de bencilo (*Z*-NRR', Cbz-NRR'), acetamida, trifluoroacetamida, ftalimida, bencilamina (Bn-NRR'), trifenilmetilamina (Tr-NRR'), bencilidenoamina y *p*-toluenosulfonamida (Ts-NRR').

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

30 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Primera síntesis de JC168

35 La primera síntesis de JC168 se basó en la reacción aldólica entre un aldehído enantioméricamente puro con una metilcetona enantioméricamente pura. Esta reacción aldólica resultó en la estereoquímica equivocada en C₁₃ y C₁₅. Por lo tanto, fueron necesarias etapas adicionales (una secuencia de oxidación/reducción en C₁₃ y una inversión de Mitsunobu en C₁₅) para incorporar la estereoquímica correcta. Otras etapas clave implican dos acoplamientos de Stille consecutivos, la dihidroxilación asimétrica y la macrolactonización.



JC168

(1'Z,3R,3'R,4S,7S,9S,11S)-3,4,11-Trihidroxi-7-(3'-hidroximetil-1'-metilpent-1'-enil)-9-metoxi-12,12-dimetil-6-oxabiclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona

Fórmula: C₂₆H₄₀O₇

5 Masa molar: C₂₆H₄₀O₇

R_f: 0,26 (pentano/acetona 6/4)

El espectro de ¹H NMR de JC168 se proporciona en la Figura 6.

¹H RMN (300 MHz, C₆D₆): δ 7,31 (1H, s), 7,07 (2H, s con estructura fina), 6,96-6,90 (1H, m), 5,61 (1H, dd, 3,4 Hz y 10,4 Hz), 4,81 (1H, d 10,4 Hz), 4,40-4,36 (1H, m), 3,65 (1H, 3,8 Hz y 10,6 Hz), 3,60-3,55 (1H, m), 3,15-3,09 (4H, m), 3,09-2,73 (1H, m), 2,73-2,61 (1H, m), 2,53-2,42 (1H, m), 1,82-1,55 (6H, m), 1,36-1,12 (10H, m), 1,01-0,86 (2H, m), 0,75 (3H, t, 7,3 Hz)

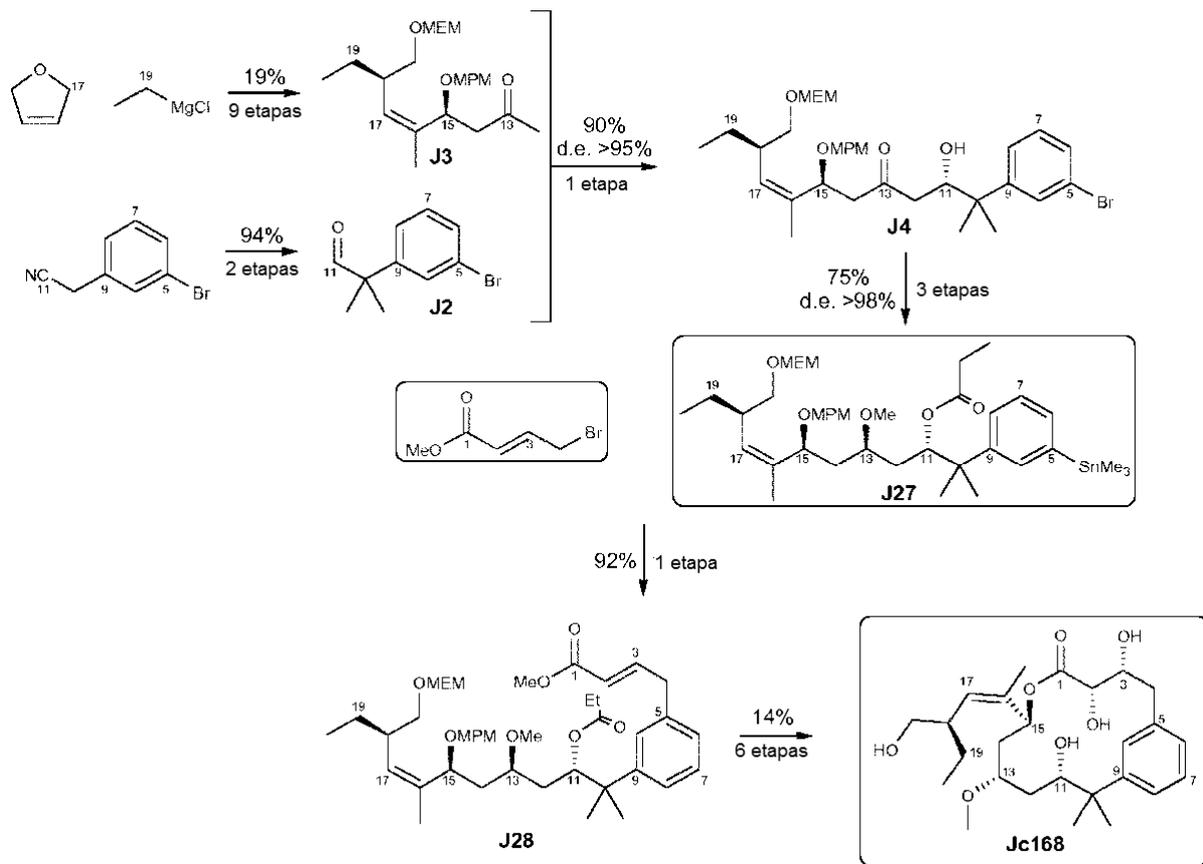
El espectro de ¹³C NMR de JC168 se proporciona en la Figura 7.

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆): δ 174,48 (C), 147,14 (C), 137,69 (C), 137,35 (C), 130,40 (CH), 129,22 (CH), 128,86 (CH), 128,39-127,74 (C6D6+CH), 124,69 (CH), 76,74 (CH), 75,23 (CH), 74,28 (CH), 73,94 (CH), 69,52 (CH), 67,25 (CH₂),

56,97 (CH₃), 43,77 (CH), 42,60 (CH₂), 41,21 (CH₂), 38,91 (CH₂), 35,45 (CH₂), 26,42 (CH₃), 24,90 (CH₂), 21,63 (CH₃), 18,30 (CH₃), 12,38 (CH₃)
ESI-MS (m/z): 465,2 (M+H⁺)

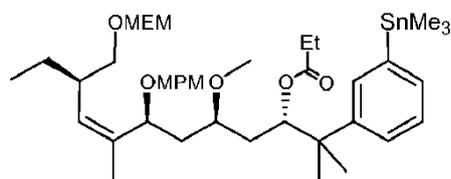
Ejemplo 2: Nueva síntesis de JC168

- 5 La vía de síntesis general se describió anteriormente y ahora se ejemplifica para el compuesto JC 168. El proceso comienza con el acoplamiento de 2 fragmentos: una metilcetona que ya posee la estereoquímica correcta en C₁₅ y C₁₈, y un aldehído proquiral (cf. Esquema a continuación). El acoplamiento aldólico de dichos 2 fragmentos proporciona una hidroxicetona con la estereoquímica correcta en C₁₁. Las etapas clave implican una antirreducción mediada por samario de esta hidroxicetona, fijando la estereoquímica correcta en C₁₃, acoplamientos de Stille consecutivos para completar el esqueleto de carbono de pelofeno, dihidroxilación asimétrica y macrolactonización.
- 10



Esquema 1: Nueva vía de síntesis para JC168

Compuesto J27



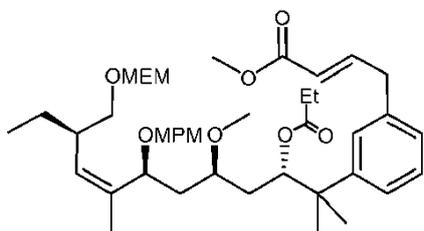
- 15 (3'S,5'R,7'S,10'R,Z')-5'-metoxi-7'-((4"-metoxibencil)oxi)-10'-(((2'''-metoxietoxi)metoxi)metil)-2',8'-dimetil-2'-(3'''-(trimetilstanil)fenil)dodec-8'-en-3'-il propionato

Fórmula: C₄₀H₆₄O₈Sn

Masa molar: 791,65 g/mol

R_f: 0,29 (pentano/ dietiléter 6/4)

- 5 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d aparente, J = 2,2 Hz, 1H), 7,35-7,23 (m, 3H), 7,16 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 6,84 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 5,51 (dd, J = 9,8, 2,1 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,3, 1,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,31 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 9,9, 2,9 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 9,5, 5,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 9,6, 6,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,22 (s, 3H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,22 (c aparente, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (ddd, J = 14,1, 10,0, 4,0 Hz, 1H), 1,66 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,52-1,40 (m, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,19-1,09 (m, 1H), 1,04 (t aparente, J = 7,6 Hz, 3H), 0,76 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H), 0,27 (s, 9H)
- 10 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 174,00 (Cq), 159,12 (Cq), 145,86 (Cq), 141,76 (Cq), 136,44 (Cq), 133,84 (CH), 133,71 (CH), 131,23 (Cq), 131,12 (CH), 129,19 (2 x CH), 127,81 (CH), 126,72 (CH), 113,84 (2 x CH), 95,66 (CH₂), 76,79 (CH), 75,05 (CH), 73,36 (CH), 71,93 (CH₂), 71,51 (CH₂), 69,70 (CH₂), 66,87 (CH₂), 59,18 (CH₃), 56,46 (CH₃), 55,42 (CH₃), 41,95 (Cq), 39,26 (CH), 37,67 (CH₂), 35,18 (CH₂), 27,93 (CH₂), 26,03 (CH₃), 25,21 (CH₂), 23,66 (CH₃), 18,04 (CH₃), 11,91 (CH₃), 9,52 (CH₃), -9,41 (3 x CH₃)
- 15 Compuesto J28



(E)-4-(3'-((3''S,5''R,7''S,10''R,Z)-5''-metoxi-7''-((4'''-metoxibencil)oxi)-10'''-(((2''''-metoxietoxi)metoxi)metil)-2'',8''-dimetil-3''-(propioniloxi)dodec-8''-en-2''-il)fenil)but-2-enoato de metilo

Fórmula: C₄₂H₆₂O₁₀

- 20 Masa molar: 726,94 g/mol

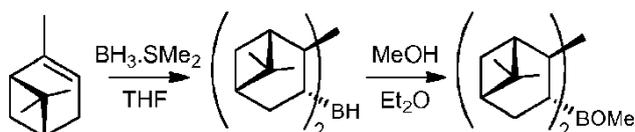
R_f: 0,31 (pentano/ dietiléter 4/6)

- 25 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,26-7,15 (m, 5H), 7,08 (dt aparente, J = 15,6, 6,8 Hz, 1H), 6,98 (dt aparente, J = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 6,85 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 5,80 (dt aparente, J = 15,6, 1,6 Hz, 1H), 5,47 (dd, J = 10,1, 1,9 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,67 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,32 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,48 (dd aparente, J = 6,7, 1,8 Hz, 2H), 3,46 (dd, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,21 (c aparente, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (ddd, J = 14,2, 10,2, 3,9 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,52-1,38 (m, 3H), 1,33-1,26 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,19-1,09 (m, 1H), 1,04 (t aparente, J = 7,6 Hz, 3H), 0,77 (t aparente, J = 7,4 Hz, 3H)
- 30 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 173,94 (Cq), 167,13 (Cq), 159,12 (Cq), 147,92 (CH), 147,07 (Cq), 137,33 (Cq), 136,46 (Cq), 131,23 Cq), 131,11 (CH), 129,15 (2 x CH), 128,50 (CH), 127,20 (CH), 126,63 (CH), 125,14 (CH), 121,95 (CH), 113,84 (2 x CH), 95,66 (CH₂), 76,65 (CH), 74,97 (CH), 73,29 (CH), 71,93 (CH₂), 71,50 (CH₂), 69,65 (CH₂), 66,88 (CH₂), 59,18 (CH₃), 56,44 (CH₃), 55,42 (CH₃), 51,57 (CH₃), 41,87 (Cq), 39,28 (CH), 38,87 (CH₂), 37,61 (CH₂), 35,12 (CH₂), 27,91 (CH₂), 25,74 (CH₃), 25,22 (CH₂), 23,84 (CH₃), 18,03 (CH₃), 11,90 (CH₃), 9,49 (CH₃)
- 35

Ejemplo 3: Síntesis del análogo J74 C₂-C₃

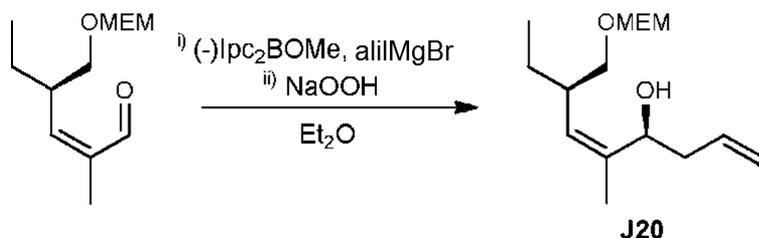
3.1 Síntesis de J20

Preparación de (-)-diisopinocanfelmtoxiborano:



A una disolución en agitación de (+)- α -pineno, destilada recientemente sobre CaH_2 , (17,7 ml, 112 mmol, 2,5 eq.) en THF (13,4 ml) se agregó $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (4,2 ml, 45 mmol, 1 eq.) en 30 minutos a una temperatura constante de 23 °C. Después de la adición, la agitación se detuvo y la disolución no se tocó durante toda la noche, en este período se formaron cristales blancos. A continuación, la disolución se enfrió hasta alcanzar 0 °C durante 2h, después se retiraron los sobrenadantes utilizando una aguja de doble punta. Los cristales blancos se lavaron con Et_2O seco, preenfriado (3 x 8 ml) a 0 °C, y se secaron, primero con corriente de Ar, luego durante toda la noche al vacío para proporcionar (-)-diisopinocampheylborano (11,4 g, 40 mmol, 89%). El (-)-diisopinocampheylborano (11,4 g, 40 mmol, 1 eq.) se suspendió en Et_2O (40 ml) y se enfrió hasta alcanzar 0 °C. A continuación, se agregó MeOH (1,6 ml, 40 mmol, 1 eq.) por goteo y la disolución se agitó a TA hasta que todo se disolvió.

10 Alilación:



La disolución de (-)-diisopinocampheylmetoxiborano (12,6 g, 40 mmol, 2,4 eq) en Et_2O (40 ml) se diluyó con Et_2O (143 ml) y se enfrió hasta alcanzar -78 °C. Se agregó alilmagnesiobromuro (40 ml, 40 mmol, 1M en Et_2O) por goteo, a continuación la mezcla de reacción se volvió turbia y se formó una aglomeración negra. La mezcla de reacción primero se agitó durante 15 min a -78 °C, posteriormente se agitó durante 1h a TA, que resultó en una disolución blanca. A continuación, la mezcla de reacción se volvió a enfriar hasta alcanzar -78 °C y se agregó una disolución del material de partida (3,8 g, 17 mmol, 1 eq.) en Et_2O (26 ml) a -78 °C a través de un agua de dos puntas. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche y durante dicho período se dejó que la temperatura se elevara de -78 °C a -30 °C. El análisis Tlc después de 13h (CH_2Cl_2 /acetona 9/1) exhibió una conversión completa del material de partida. La reacción se aplacó mediante la adición de una disolución de NaOOH en agua. Esta disolución se preparó de antemano al agregar H_2O_2 (10,5 ml, 119 mmol, 7,2 eq.) a una disolución de NaOH (3,2 g, 80 mmol, 4,8 eq.) en H_2O (26 ml) a 0 °C en un matraz separado. La disolución de NaOH se transfirió a la mezcla de reacción a 0 °C y después se agitó a TA durante 4h. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso (100 ml), se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La purificación se logró mediante cromatografía en columna rápida consecutiva (CH_2Cl_2 / acetona 95/5; Hexano/ acetona 8/2; CH_2Cl_2 / acetona 88/12) que proporcionó el material diana J20 (3,6 g, 79 %) como un aceite incoloro, transparente.

Z-(4*S*,7*R*)-7-(((2'-metoxietoxi)metoxi)metil)-5-metilnona-1,5-dieno-4-ol

Fórmula: $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4$

30 Masa molar: 272,38

R_f: 0,15 (CH_2Cl_2 / acetona 9/1)

ESI MS: 255,2 (M - H_2O + H^+)

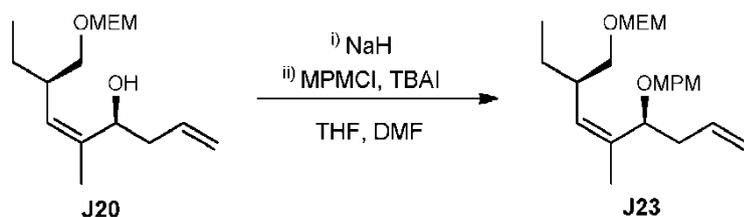
[α]_D: -6,6° (c = 8,4 mg/ml in CHCl_3)

35 IR (HATR): 3435 (b), 2929, 2876, 2186 (w), 2009 (w), 1982 (w), 1451, 1408, 1376, 1292, 1242, 1199, 1174, 1111 (m), 1095, 1044 (s), 1019 (s), 989 (m), 938, 911, 852 cm^{-1}

40 ¹H RMN (300 MHz, C_6D_6) δ 5,91 (dt aparente, J = 17,2, 10,3, 6,9 Hz, 1H), 5,10 (ddt aparente, J = 17,2, 3,6, 1,8 Hz, 1H), 5,03 (ddt aparente, J = 10,2, 2,3, 1,1 Hz, 1H), 4,94 (dd aparente, J = 9,9, 1,8 Hz, 1H), 4,64 (t aparente, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (s aparente, 2H), 3,59-3,46 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 9,1, 4,9 Hz, 1H), 3,33-3,26 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 17,9, 9,0 Hz, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,65-2,50 (m, 1H), 2,39-2,28 (m, 1H), 1,89 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,36-1,21 (m, 1H), 1,14-0,97 (m, 1H), 0,78 (t aparente, J = 7,3 Hz, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, C_6D_6) δ 140,46 (Cq), 136,31 (CH), 131,13 (CH), 116,87 (CH₂), 95,86 (CH₂), 72,55 (CH₂), 71,76 (CH₂), 69,25 (CH), 67,62 (CH₂), 58,97 (CH₃), 39,84 (CH), 39,37 (CH₂), 25,60 (CH₂), 18,60 (CH₃), 12,29 (CH₃)

3.2 Síntesis de J23



A un matraz que contenía NaH (1,05 g, 26 mmol, 2 eq., 60 %m. dispersión en aceite mineral) se agregó una disolución del material de partida J20 (3,58 g, 13 mmol, 1 eq.) en THF (40 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a TA, después se agregó metoxifenilmetil-cloruro (3,6 ml, 26 mmol, 2 eq.) por goteo a través de una jeringa, posteriormente una suspensión de tetrabutilamonioyoduro (9,7 g, 26 mmol, 2 eq) en DMF (13 ml). La reacción se agitó a TA durante 5h, a continuación el análisis tlc (CH₂Cl₂/acetona 9/1) exhibió la conversión completa del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en un embudo de separación que contenía agua (200 ml) y se extrajo con Et₂O (4 x 200 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El producto se purificó mediante cromatografía en columna rápida (pentano/ Et₂O 8/2) que proporcionó el producto deseado J23 como un aceite amarillo transparente (5,10 g, 13 mmol, 99 %)

Z-(4S,7R)-4-((4''-metoxibencil)oxi)-7-(((2'-metoxietoxi)metoxi)metil)-5-metilnona-1,5-dieno

Fórmula: C₂₃H₃₆O₅

Masa molar: 392,54

R_f: 0,31 (pentano/Et₂O 6/4)

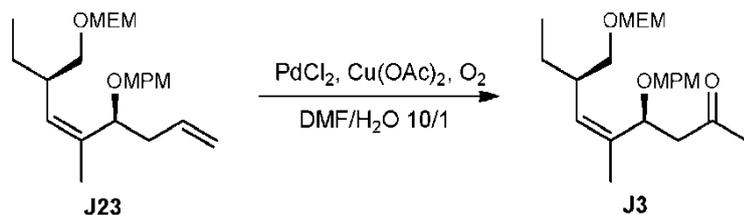
ESI MS: 410,2 (M + NH₄⁺)

[α]_D: -66,9° (c = 7,6 mg/ml en CHCl₃)

IR (HATR): 3008 (w), 2933 (w), 2876 (w), 1613 (w), 1513, 1462 (w), 1455 (w), 1300 (w), 1247, 1214, 1172, 1110, 1095, 1075, 1049 (m), 991 (w), 916 (w), 847 (w), 823 (w), 751 (s), 666 cm⁻¹. **¹H RMN** (300 MHz, C₆D₆) δ 7,39 (d aparente, J = 8,6 Hz, 2H), 6,86 (d aparente, J = 8,9 Hz, 2H), 5,96 (dddd, J = 17,1, 10,2, 7,4, 6,8 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 10,3, 2,0 Hz, 1H), 5,10 (ddd aparente, J = 17,1, 3,6, 1,4 Hz, 1H), 5,04 (ddt aparente, J = 10,1, 2,2, 1,1 Hz, 1H), 4,61 (s aparente, 2H), 4,60 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 8,1, 5,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,64-3,60 (m, 2H), 3,42 (dd aparente, J = 6,4, 3,1 Hz, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,71-2,52 (m, 2H), 3,42 (dddd aparente, J = 14,1, 7,3, 5,9, 1,3 Hz, 1H), 1,80 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,27-1,11 (m, 1H), 0,83 (t aparente, J = 7,4 Hz, 3H)

¹³C RMN (75 MHz, C₆D₆) δ 160,98 (Cq), 136,84 (Cq), 136,34 (CH), 132,35 (CH + Cq), 129,67 (2 x CH), 116,81 (CH₂), 114,42 (2 x CH), 96,12 (CH₂), 77,12 (CH), 72,61 (CH₂), 72,07 (CH₂), 70,18 (CH₂), 67,59 (CH₂), 59,03 (CH₃), 55,12 (CH₃), 39,79 (CH), 39,54 (CH₂), 25,92 (CH₂), 18,47 (CH₃), 12,33 (CH₃)

3.3 Síntesis de J3



A una disolución del dieno J23 (5,10 g, 13 mmol, 1 eq.) en una mezcla de DMF (240 ml) y agua (24 ml) se agregó Cu(OAc)₂ (3,94 g, 20 (mmol), 1,5 eq.) en una porción y PdCl₂ (582 mg, 3,3 mmol, 0,25 eq.) en porciones diferentes. La mezcla de reacción se burbujeó utilizando O₂ y se agitó a temperatura ambiente hasta que el análisis tlc exhibió una conversión completa del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 800 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. Después de la concentración, el producto bruto se filtró a través de una almohadilla de celite®, se enjuagó con Et₂O (200 ml) y se transfirió a un embudo de separación que contenía agua (300 ml) utilizando Et₂O (100ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con Et₂O (2 x 300 mL). Nuevamente, las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación a través de cromatografía en columna rápida (pentano/ Et₂O 6/4) proporcionó la metil cetona J3 como un aceite amarillo transparente (4,88 g, 12 mmol, 91 %).

Z-(4*S*,7*R*)-4-((4"-metoxibencil)oxi)-7-(((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-5-metilnon-5-en-2-ona

Fórmula: C₂₃H₃₆O₆

Masa molar: 408,53

R_f: 0,16 (pentano/ dietiléter 6/4)

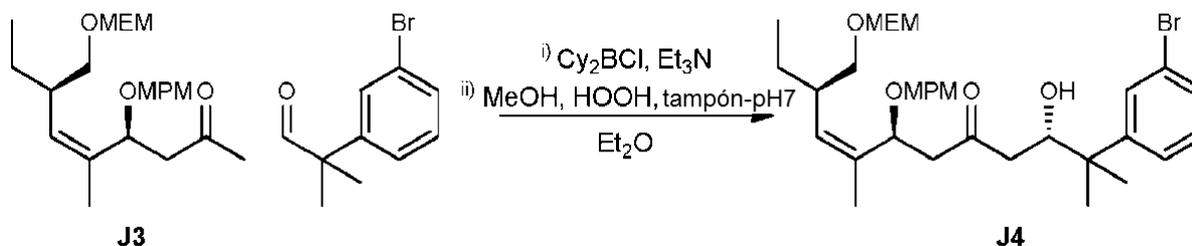
5 **ESI MS:** 426,2 (M + NH₄⁺); 431,2 (M + Na⁺)

[α]_D: -43,8° (c = 8,0 mg/ml en CHCl₃)

10 **IR** (HATR): 3013 (w), 2957 (w), 2933 (w), 2871 (w), 1714, 1611 (w), 1514, 1462 (w), 1454 (w), 1358 (w), 1300 (w), 1248, 1216, 1173, 1092, 1049, 850 (w), 822 (w), 752 (s), 666 (w) cm⁻¹ **¹H RMN** (300 MHz, C₆D₆) δ 7,33 (d aparente, J = 8,3 Hz, 2H), 6,82 (d aparente, J = 8,4 Hz, 2H), 5,18 (d aparente, J = 10,2 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 9,4, 2,9 Hz, 1H), 4,60 (s aparente, 2H), 4,55 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,48-3,34 (m, 4H), 3,30 (s, 3H), 3,13 (s, 3H), 2,78 (dd, J = 15,4, 9,4 Hz, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,12 (dd, J = 15,4, 3,0 Hz, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,75 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 1,59-1,43 (m, 1H), 1,24-1,07 (m, 1H), 0,81 (t aparente, J = 7,4 Hz, 3H)

15 **¹³C RMN** (75 MHz, C₆D₆) δ 205,02 (Cq), 160,04 (Cq), 136,12 (Cq), 132,60 (CH), 131,90 (Cq), 129,89 (2 x CH), 114,42 (2 x CH), 96,11 (CH₂), 73,90 (CH), 72,62 (CH₂), 72,02 (CH₂), 70,60 (CH₂), 67,60 (CH₂), 59,03 (CH₃), 55,11 (CH₃), 48,30 (CH₂), 39,98 (CH), 31,17 (CH₃), 25,76 (CH₂), 18,54 (CH₃), 12,27 (CH₃)

3.4 Síntesis de J4



20 A una disolución agitada de cetona **J3** (353 mg, 0,86 mmol, 1 eq.) en Et₂O (10 ml) se agregó trietilamina (205 μl, 1,47 mmol, 1,7 eq.) a TA. A continuación, la disolución se enfrió hasta alcanzar 0 °C y se agregó clorodicilcohexilborano (1,3 ml, 1,3 mmol, 1,5 eq., 1 M en hexano) por goteo, después de esto la mezcla de reacción se volvió turbia. Después de agitar durante 30 min a 0 °C, la mezcla de reacción de enfrió adicionalmente hasta alcanzar -15 °C. A continuación, se agregó una disolución de aldehído (588 mg, 2,59 mmol, 3eq.) en Et₂O (2ml) a través de una aguja de doble punta y el matraz que contenía el aldehído se enjuagó con Et₂O (3 x 1 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 20h a -11°C, a continuación el análisis tlc exhibió la conversión completa del material de partida (hexano/acetona 8/2). La reacción se aplacó mediante la adición consecutiva de tampón de fosfato pH 7 (9 ml), MeOH (9ml) y H₂O₂ (1 ml, 13 mmol, 15 eq., 35 v% en H₂O) y se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación que contenía agua (100 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x100 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La purificación utilizando cromatografía en columna rápida con gradiente (hexano/acetona 95/5 a hexano/acetona 9/1) proporcionó la hidroxiketona **J4** como un aceite incoloro transparente (481 mg, 0,75 mmol, 87 %).

(3*S*,7*S*,10*R*,*Z*)-2-(3'-bromofenil)-3-hidroxi-7-((4"-metoxibencil)oxi)-10-(((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-2,8-dimetildodec-8-en-5-ona

Fórmula: C₃₃H₄₇BrO₇

Masa molar: 635,63

35 R_f: 0,32 (hexano/acetona 8/2)

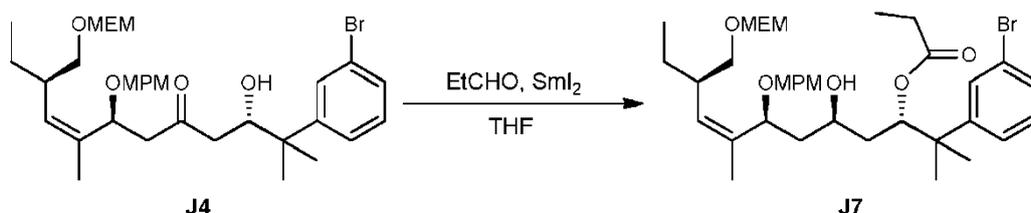
HR-MS: calculado (M+NH₄⁺) 652,2843, encontrado 652,2850; calculado (M+Na⁺) 657,2397, encontrado 657,2411

40 **¹H RMN** (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7,52 (t aparente, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34 (ddd, J = 7,8, 2,1, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 8,0, 1,9, 1,0 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,85 (d aparente, 8,7 Hz, 2H), 5,18 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 4,72 (dd, J = 10,1, 3,0 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 6,6 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,31 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,124 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 4,118 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 9,4, 5,8 Hz, 1H), 3,37 (dd, J = 9,4, 7,0 Hz, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,85 (dd, J = 15,3, 10,1 Hz, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,43 (dd, J = 17,2, 1,8 Hz, 1H), 2,26 (dd, J = 17,2, 10,4 Hz,

1H), 2,20 (dd, J = 15,3, 3,0 Hz, 1H), 1,69 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 1,20-1,10 (m, 1H), 0,78 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H)

¹³C RMN (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 210,22 (Cq), 159,59 (Cq), 150,01 (Cq), 135,28 (Cq), 132,56 (CH), 131,10 (Cq), 130,30 (CH), 130,06 (CH), 129,73 (2 x CH), 129,49 (CH), 125,90 (CH), 122,73 (Cq), 113,99 (2 x CH), 95,84 (CH₂), 74,65 (CH), 73,51 (CH), 72,21 (CH₂), 71,71 (CH₂), 70,15 (CH₂), 67,13 (CH₂), 58,98 (CH₃), 55,61 (CH₃), 48,03 (CH₂), 46,16 (CH₂), 42,16 (Cq), 39,71 (CH), 25,35 (CH₂), 25,12 (CH₃), 23,66 (CH₃), 17,97 (CH₃), 11,92 (CH₃)

3.5 Síntesis de J7



A una disolución de propionaldehído (200µl, 2,79 mmol, 4 eq.) en THF (5 ml) se agregó Sml₂ (3,5 ml, 0,35 mmol, 0,5 eq., disolución 0,1M en THF) a 0 °C. La disolución de color azul cambió rápidamente a verde y en el final a amarillo. La disolución se enfrió adicionalmente hasta alcanzar -20 °C y se agregó una disolución de hidroxiketona J4 (443 mg, 0,70 mmol, 1 eq.) en THF (2 ml) utilizando una aguja de doble punta y el matraz que contenía el material de partida se enjuagó con THF (5 ml). La reacción se agitó a -20 °C durante 4 horas, el análisis tlc posterior (hexano/acetona 8/2) exhibió la conversión completa (Hubo solo una diferencia muy sutil en el valor de R_f, sin embargo, cuando se observó la parte posterior de la placa de tlc tras la tinción con el reactivo que contenía molibdato, el material de partida tenía un brillo rojo/rosa, mientras que el material diana tenía un brillo azul/verde).

La reacción se aplacó mediante la adición de NaHCO₃ (15 ml) y agua (10 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró.

La purificación utilizando cromatografía en columna rápida (hexano/acetona 87,5/ 12,5) proporcionó el alcohol J7.

(3*S*,5*R*,7*S*,10*R*,*Z*)-2-(3'-bromofenil)-5-hidroxi-7-((4"-metoxibencil)oxi)-10-(((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-2,8-dimetildodec-8-en-3-il propionato

Fórmula: C₃₆H₅₃BrO₈

Masa molar: 693,71

R_f: 0,25 (hexano/ acetona 8/2)

HRMS: calculado (M+NH₄⁺) 710,3262, encontrado 710,3254; calculado (M+Na⁺) 715,2816, encontrado 715,2823

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (t aparente, J = 1,9 Hz, 1H), 7,33 (ddd, J = 7,8, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (ddd, J = 7,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,20-7,14 (m, 3H), 6,84 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 5,33 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 5,18 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 7,0 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,67 (d, J = 7,0 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,43 (dd, J = 9,1, 4,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,67-3,64 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,47 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,39 (dd, J = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,27 (cd, J = 7,6, 3,8 Hz, 2H), 1,87 (dt aparente, J = 14,3, 9,0 Hz, 1H), 1,67 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,51-1,31 (m, 4H), 1,300 (s, 3H), 1,297 (s, 3H), 1,19-1,12 (m, 1H), 1,08 (t aparente, J = 7,6 Hz, 3H), 0,79 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H)

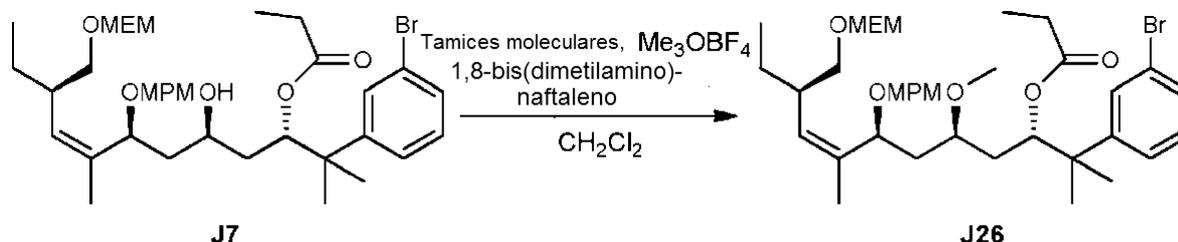
¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 174,87 (Cq), 159,24 (Cq), 148,91 (Cq), 135,48 (Cq), 132,15 (CH), 130,79 (Cq), 129,93 (CH), 129,86 (CH), 129,47 (CH), 129,37 (2 x CH), 125,41 (CH), 122,55 (Cq), 113,95 (2 x CH), 95,67 (CH₂), 76,84 (CH), 76,01 (CH), 71,93 (CH₂), 71,41 (CH₂), 69,61 (CH₂), 66,88 (CH₂), 59,17 (CH), 55,42 (CH₃), 41,90 (Cq), 40,80 (CH₂), 39,18 (CH), 38,12 (CH₂), 27,91 (CH₂), 25,26 (CH₃), 25,22 (CH₂), 24,21 (CH₃), 17,87 (CH₃), 11,81 (CH₃), 9,40 (CH₃)

Preparación de Sml₂ (Szostak et al., *J. Org. Chem.*, 2012, 77 (7), págs. 3049-3059):

El samario metálico (601 mg, 4 mmol, 2 eq.) se activó primero mediante agitación seca en un matraz con un septo de caucho durante 2 días en atmósfera de Ar. Después de la activación, se agregó THF (16,5 ml) al metal, posteriormente una disolución roja de I₂ (508 mg, 2 mmol, 1 eq.) en THF (3,5 ml). A continuación, el septo se reemplazó por un tapón de vidrio y la mezcla de reacción marrón se calentó hasta alcanzar 60 °C. Se continuó con la agitación durante 24 h a 60 °C, a continuación la disolución se volvió azul oscura. La mezcla se enfrió hasta alcanzar TA y se volvió a instalar el septo en el matraz que se purgó con argón. Este procedimiento proporcionó una

disolución de SmI_2 en THF con una concentración de 0,1 M. Tras la agitación, la disolución se puede mantener durante un par de días. Dos horas antes de usarla, se debió detener la agitación.

3.6. Síntesis de J26



- 5 A una disolución del alcohol J7 (811 mg, 1,17 mmol, 1 eq.) en CH_2Cl_2 (29 ml) se agregaron tamices moleculares (4Å) (470 mg) y la suspensión se agitó a TA. Después de 30', se agregaron 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (652 mg, 3,04 mmol, 2,6 eq.) y trimetiloxonio tetrafluoroborato (433 mg, 2,92 mmol, 2,5 eq.), respectivamente. La mezcla se agitó durante 24h, a continuación el análisis tlc (hexano/acetona 8/2) exhibió la conversión completa del material de partida. La mezcla de reacción se filtró, se enjuagó con 100 ml de EtOAc y se lavó con una disolución de CuSO_4 en agua (2 x 80 mL, 1M). Las fases acuosas se combinaron y se extrajeron con EtOAc (3 x 150 mL). Todas las fases orgánicas se recogieron, se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron al vacío. La cromatografía en columna rápida (hexano/ EtOAc 7/3) proporcionó el metiléter J26 (805 mg, 1,14 mmol, 97 %) como un aceite transparente.

(3*S*,5*R*,7*S*,10*R*,*Z*)-2-(3'-bromofenil)-5-metoxi-7-((4"-metoxibencil)oxi)-10-(((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-2,8-dimetildodec-8-en-3-il propionato

- 15 Fórmula: $\text{C}_{37}\text{H}_{55}\text{BrO}_8$

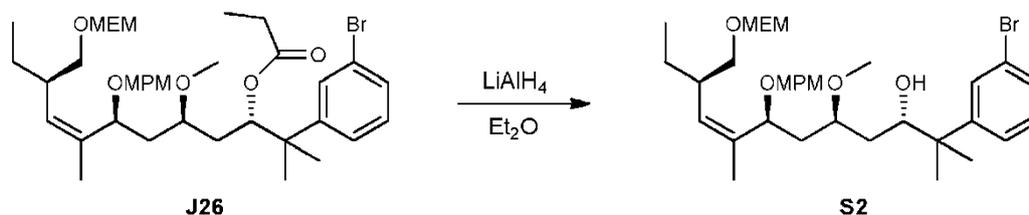
Masa molar: 707,74

R_f: 0,31 (hexano/ acetona 8/2)

- ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (t aparente, J = 1,9 Hz, 1H) 7,32 (dd aparente, J = 7,9, 1,9 Hz, 2H) 7,18-7,13 (m, 3H) 6,85 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H) 5,42 (dd, J = 9,8, 2,3 Hz, 1H) 5,12 (dd, J = 10,5, 1,0 Hz, 1H) 4,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB) 4,31 (d, J = 11,2 Hz, 1H) 4,19 (dd, J = 10,1, 2,6 Hz, 1H) 4,04 (d, J = 11,3 Hz, 1H) 3,81 (s, 3H) 6,68-3,65 (m, 2H) 3,56-3,53 (m, 2H) 3,47 (dd, J = 9,2, 5,9 Hz, 1H) 3,41-3,36 (m, 1H) 3,38 (s, 3H) 3,23 (s, 3H) 3,18-3,12 (m, 1H) 2,50-2,42 (m, 1H) 2,24 (c aparente, J = 7,6 Hz, 2H) 2,04 (ddd, J = 14,1, 10,3, 3,7 Hz, 1H) 1,67 (d, J = 1,3 Hz, 3H) 1,53-1,38 (m, 3H) 1,33-1,27 (m, 1H) 1,275 (s, 3H) 1,266 (s, 3H) 1,18-1,10 (m, 1H) 1,06 (t aparente, J = 7,6 Hz, 3H) 0,77 (t aparente, J = 7,4 Hz, 3H)

- ¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 173,88 (Cq), 159,11 (Cq), 149,03 (Cq), 136,46 (Cq), 131,20 (Cq), 130,00 (CH), 129,76 (CH), 129,36 (CH), 129,22 (2 x CH), 125,55 (CH), 122,45 (Cq), 113,86 (2 x CH), 95,66 (CH₂), 76,36 (CH), 74,93 (CH), 73,23 (CH), 71,93 (CH₂), 71,54 (CH₂), 69,69 (CH₂), 66,88 (CH₂), 59,18 (CH₃), 56,58 (CH₃), 55,44 (CH₃), 42,04 (Cq), 39,33 (CH), 37,49 (CH₂), 35,20 (CH₂), 27,90 (CH₂), 25,56 (CH₃), 25,22 (CH₂), 24,04 (CH₃), 18,04 (CH₃), 11,95 (CH₃), 9,50 (CH₃),

3.7 Síntesis de S2



- 35 A una suspensión enfriada (0 °C) de LiAlH_4 (152 mg, 4,01 mmol, 3 eq.) en Et_2O (32 ml) se agregó una disolución del éster J26 (946 mg, 1,34 mmol, 1 eq.) en Et_2O (32 ml) utilizando una aguja de dos puntas. La disolución se agitó durante 1h a 0 °C, el análisis tlc posterior (hexano/ EtOAc 7/3) indicó la conversión completa del material de partida. El exceso de LiAlH_4 se aplacó mediante la adición de EtOAc (10 ml). A continuación, se agregó una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (25 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 1h a TA. La mezcla se transfirió a un embudo de separación que contenía otra porción de una disolución acuosa saturada de sal de Rochelle (25 ml),

se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía en columna rápida (hexano/acetona 8/2) proporcionó el alcohol S2 (871 mg, 1,34 mmol, 100 %) como un aceite.

(3S,5S,7S,10R,Z)-2-(3'-bromofenil)-5-metoxi-7-((4"-metoxibencil)oxi)-10-(((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-2,8-dimetil-dodec-8-en-3-ol

5 Fórmula: C₃₄H₅₁BrO₇

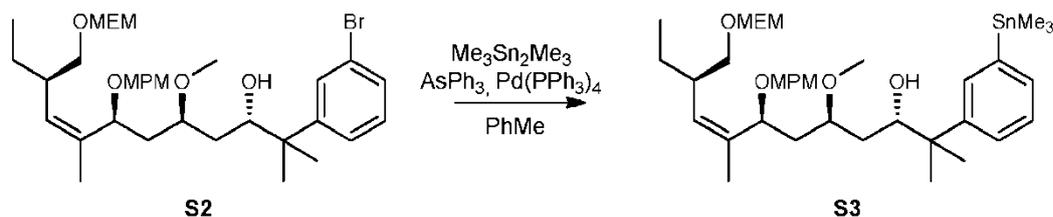
Masa molar: 651,67

R_f: 0,40 (hexano/ acetona 7/3)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49 (app, t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,32 (ddd, J = 7,9, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,29 (ddd, J = 7,9, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 7,21 (d aparente, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (t aparente, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,35 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 10,0, 3,3 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 3H), 3,50 (dd, J = 9,4, 5,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 9,5, 6,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,97 (s a, 1H), 2,57-2,48 (m, 1H), 2,17 (ddd, J = 14,3, 10,1, 4,2 Hz, 1H), 1,71 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 1,58-1,50 (m, 1H), 1,49 (ddd, J = 14,3, 7,8, 3,3 Hz, 1H), 1,43 (ddd, J = 14,8, 10,3, 4,6 Hz, 1H), 1,34 (ddd, J = 14,7, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 1,24-1,17 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 3H), 0,83 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 159,31 (Cq), 150,10 (Cq), 136,19 (Cq), 131,54 (CH), 130,87 (Cq), 130,07 (CH), 129,72 (CH), 129,64 (2 x CH), 129,12 (CH), 125,63 (CH), 122,56 (Cq), 113,93 (2 x CH), 95,69 (CH₂), 77,33 (CH), 75,88 (CH), 73,08 (CH), 71,93 (CH₂), 71,47 (CH₂), 69,63 (CH₂), 66,89 (CH₂), 59,18 (CH₃), 56,55 (CH₃), 55,46 (CH₃), 42,64 (Cq), 39,31 (CH), 36,26 (CH₂), 33,53 (CH₂), 25,28 (CH₂), 24,53 (CH₃), 23,98 (CH₃), 18,12 (CH₃), 11,87 (CH₃)

20 3.8 Síntesis de S3



En un tubo de presión se agregó una disolución de alcohol S2 (873 mg, 1,34 mmol, 1 eq.) en tolueno (13 ml), respectivamente, hexametilditina (555 µl, 2,68 mmol, 2 eq.), AsPh₃ (164 mg, 0,54 mmol, 0,4 eq.) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (50 mg, 34 µmol, 3,3 %mol.). La disolución se calentó hasta alcanzar 70°C y se agitó durante 94h, a continuación había una formación clara de Pd-negro. Aunque el análisis tlc (hexano/ acetona 8/2) no exhibió la conversión completa, la reacción se aplacó utilizando una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml) y agua (15 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 30 mL), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El material de partida y el diana se aislaron juntos utilizando cromatografía en columna rápida (hexano/ acetona 8/2). Esta mezcla luego se puso nuevamente en la reacción, utilizando las mismas condiciones según se describieron anteriormente. Cada 20h, se agregó catalizador nuevo (50 mg, 34 µmol, 3,3 %mol.) durante 3 veces. El aplacamiento y procesamiento se llevaron a cabo según se describió. Después de llevar a cabo la cromatografía en columna rápida, la mezcla del material de partida y el diana se puso dentro de la reacción una 3ª vez, pero ahora utilizando 4 eq. de hexametilditina, para evitar el homoacoplamiento. El aplacamiento y procesamiento se llevaron a cabo exactamente como se describió anteriormente. La cromatografía en columna rápida (hexano/ acetona 9/1) ahora proporcionó el estano S3 (804 mg, 1,09 mmol, 81 %) como un aceite pegajoso.

(3S,5S,7S,10R,Z)-5-metoxi-7-((4"-metoxibencil)oxi)-10-(((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-2,8-dimetil-2-(3"-trimetilestanil)fenil)dodec-8-en-3-ol

Fórmula: C₃₇H₆₀O₇Sn

Masa molar: 735,58

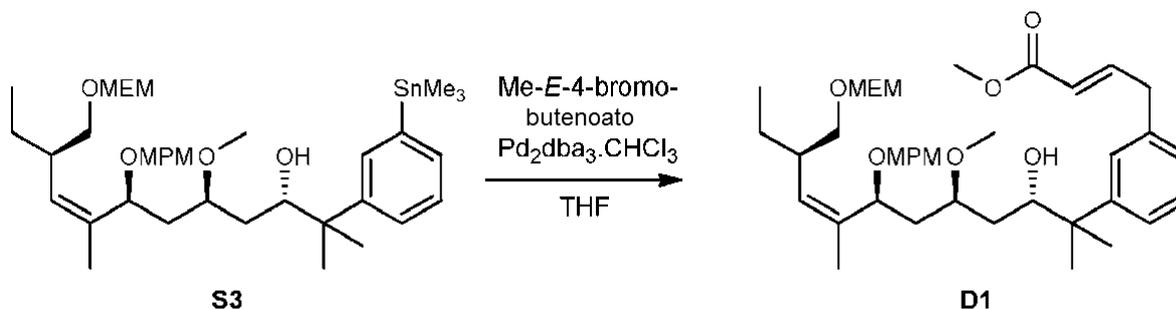
40 R_f: 0,28 (hexano/ acetona 8/2)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,47 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 3H), 7,21 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H) 6,85 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,34 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,87 (dd, J = 10,1, 3,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 3H), 3,49 (dd, J = 9,3, 5,8 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 9,3, 6,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,66 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,60-2,51

(m, 1H), 2,15 (ddd, J = 14,4, 9,7, 4,5 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,56-1,46 (m, 3H), 1,41 (ddd, J = 14,4, 6,4, 2,1 Hz, 1H), 1,28 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24-1,16 (m, 1H), 0,83 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H), 0,27 (s, 9H, picos satélite: J = 27,5, 26,2 Hz)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 159,24 (Cq), 146,93 (Cq), 141,96 (Cq), 136,28 (Cq), 133,85 (CH), 133,60 (CH), 131,44 (CH), 131,00 (Cq), 129,62 (2 x CH), 127,84 (CH), 126,79 (CH), 113,90 (2 x CH), 95,69 (CH₂), 77,21 (CH), 76,05 (CH), 73,35 (CH), 71,93 (CH₂), 71,44 (CH₂), 69,71 (CH₂), 66,88 (CH₂), 59,18 (CH₃), 56,43 (CH₃), 55,43 (CH₃), 42,54 (Cq), 39,23 (CH), 36,75 (CH₂), 34,04 (CH₂), 25,29 (CH₂), 24,43 (CH₃), 23,73 (CH₃), 18,33 (CH₃), 11,85 (CH₃), - 9,34 (3 x CH₃)

3.9 Síntesis de D1



A una disolución del estano S3 (250 mg, 0,34 mmol, 1 eq.) en THF (1,7 ml) se agregó metil-*E*-4-bromobutenoato (81 µl, 0,68 mmol, 2 eq.) y Pd₂dba₃.CHCl₃ (5 mg, 5,1 µmol, 1,5 %mol.) en un tubo de presión y la mezcla roja-marrón resultante se calentó hasta alcanzar 70 °C, a continuación, se volvió amarilla. El análisis Tlc (hexano/ acetona 7/3) después de 4h exhibió una conversión completa del material de partida. A continuación, la reacción se aplicó con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (15 ml), se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cromatografía en columna rápida (hexano/acetona 8/2) proporcionó el éster insaturado D1 (228 mg, 0,34 mmol, 100 %) como un aceite amarillo.

(*E*)-4-(3'-((3''S,5''S,7''S,10''R,Z)-3''-hidroxi-5''-metoxi-7''-((4'''-metoxibencil)oxi)-10''-(((2'''-metoxietoxi)metoxi)metil)-2'',8''-dimetildodec-8''-en-2''-il)fenil)but-2-enoato de metilo

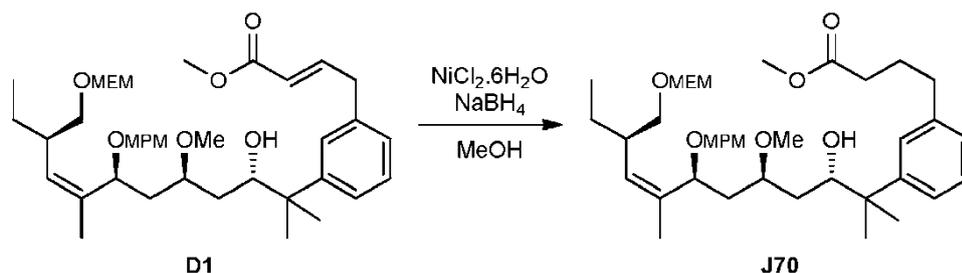
Fórmula: C₃₉H₅₈O₉

Masa molar: 670,87

R_f: 0,14 (hexano/ acetona 8/2)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,25-7,19 (m, 4H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,09 (dt aparente, J = 15,6, 6,9 Hz, 1H), 7,00-6,97 (m, 1H), 6,85 (d aparente, J = 8,9 Hz, 2H), 5,81 (dt aparente, J = 15,4, 1,7 Hz, 1H), 5,17 (dd aparente, J = 10,4, 1,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,69 (d, J = 6,7 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,35 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,27 (dd, J = 9,8, 3,4 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,83 (ddd, J = 10,3, 3,4, 2,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 6H), 3,42 (dd, J = 9,4, 6,8 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,23 (s, 3H), 2,80 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 2,59-2,50 (m, 1H), 2,16 (ddd, J = 14,1, 9,6, 4,6 Hz, 1H), 1,70 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,57-1,46 (m, 2H), 1,44 (ddd, J = 14,7, 10,2, 4,6 Hz, 1H), 1,36 (ddd, J = 14,5, 6,2, 2,0 Hz, 1H), 1,27-1,19 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,83 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H) **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ 167,06 (Cq), 159,26 (Cq), 148,08 (Cq), 148,00 (CH), 137,36 (Cq), 136,25 (Cq), 131,46 (CH), 130,95 (Cq), 129,64 (2 x CH), 128,48 (CH), 127,29 (CH), 126,42 (CH), 125,21 (CH), 121,92 (CH), 113,90 (2 x CH), 95,68 (CH₂), 77,26 (CH), 76,01 (CH), 73,20 (CH), 71,92 (CH₂), 71,42 (CH₂), 69,64 (CH₂), 66,88 (CH₂), 59,17 (CH₃), 56,45 (CH₃), 55,42 (CH₃), 51,59 (CH₃), 42,44 (Cq), 39,24 (CH), 38,92 (CH₂), 36,53 (CH₂), 33,72 (CH₂), 25,28 (CH₂), 24,45 (CH₃), 23,97 (CH₃), 18,11 (CH₃), 11,83 (CH₃)

3.10 Síntesis de J70



A una disolución de éster insaturado D1 (111 mg, 0,18 mmol, 1 eq.) en MeOH (3,6 ml), se agregó NiCl₂.6H₂O (1 mg, 0,7 μmol, 4 %mol.) y la disolución roja se enfrió hasta alcanzar 0 °C. A continuación, se agregó NaBH₄ (14 mg, 0,36 mmol, 2 eq.), el gas comenzó a desarrollarse y la disolución se volvió marrón, luego negra. Después de 10', el análisis tlc (hexano/ acetona 8/2) exhibió la conversión completa del material de partida, a continuación la mezcla de reacción se filtró sobre Celite® y se concentró. La cromatografía en columna rápida (hexano/acetona 8/2) proporcionó el éster saturado J70 (116 mg, 0,17 mmol, 96 %) como un aceite incoloro.

4-(3'-((3"S,5"S,7"S,10"R,Z)-3"-hidroxi-5"-metoxi-7"-((4""-metoxibencil)oxi)-10"-(((2""-metoxietoxi)metoxi)metil)-2",8"-dimetildodec-8"-en-2"-il)fenil)-butanoato de metilo

Fórmula: C₃₉H₆₀O₉

Masa molar: 672,90

R_f: 0,3 (hexano/ acetona 8/2)

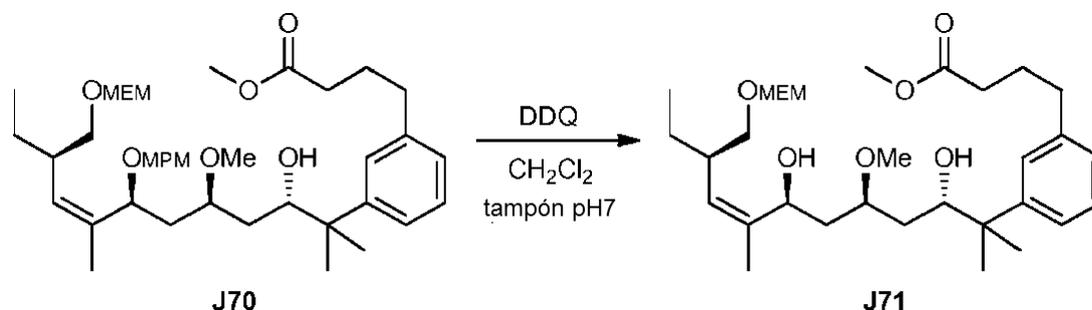
HRMS: calculado (M+Na⁺) 695.4130, encontrado 695.4115

[α]_D: -48,2° (c = 7,3 mg/ml)

¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ (7,23-7,16 (m, 5H), 7,00 (dt aparente, J = 6,7, 1,8 Hz, 1H), 6,85 (d aparente, J = 8,7 Hz, 2H), 5,17 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 6,6 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,68 (d, J = 6,6 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,34 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 4,28 (dd, J = 9,6, 3,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,85 (dd, J = 9,5, 2,8 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69-3,65 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,56-3,48 (m, 3H), 3,49 (dd, J = 9,5, 5,9 Hz, 1H), 3,42 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,65-2,52 (m, 3H), 2,32 (t aparente, J = 7,4 Hz), 2H), 2,15 (ddd, J = 14,4, 9,8, 4,5 Hz, 1H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,70 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,56-1,37 (m, 4H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 1,24-1,18 (m, 1H), 0,84 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H)

¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 174,05 (Cq), 159,34 (Cq), 147,70 (Cq), 141,14 (Cq), 136,38 (Cq), 131,41 (CH), 131,18 (Cq), 129,56 (2 x CH), 128,22 (CH), 127,08 (CH), 126,11 (CH), 124,52 (CH), 113,98 (2 x CH), 95,77 (CH₂), 77,26 (CH), 76,10 (CH), 73,49 (CH), 72,01 (CH₂), 71,54 (CH₂), 69,76 (CH₂), 66,98 (CH₂), 59,13 (CH₃), 56,41 (CH₃), 55,45 (CH₃), 51,56 (CH₃), 42,48 (Cq), 39,29 (CH), 36,95 (CH₂), 35,62 (CH₂), 34,23 (CH₂), 33,67 (CH₂), 26,79 (CH₂), 25,35 (CH₂), 24,54 (CH₃), 23,94 (CH₃), 18,10 (CH₃), 11,78 (CH₃)

3.11 Síntesis de J71



A una disolución del éster **J70** (68 mg, 102 μmol, 1 eq.) en CH₂Cl₂ (5 ml) y tampón de fosfato pH 7 (0,5 ml) a 0 °C se agregó 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona (115 mg, 508 μmol, 5 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2h, a continuación el análisis tlc (hexano/acetona 8/2) exhibió la conversión completa del material de partida. La reacción se aplacó utilizando una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 ml) y agua (5ml), se diluyó con CH₂Cl₂ (5 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 X 10 mL), las fases

orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. La cromatografía en columna rápida (hexano/acetona 8/2) proporcionó el diol J71 como un aceite incoloro (53 mg, 96 μmol , 96 %).

4-(3'-((3"S,5"R,7"S,10"R,Z)-3",7"-dihidroxi-5"-metoxi-10"-((2"-metoxietoxi)metoxi)metil)-2",8"-dimetildodec-8"-en-2"-il)fenil)butanoato de metilo

5 Fórmula: $\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_8$

Masa molar: 552,74

R_f: 0,07 (hexano/ acetona 8/2)

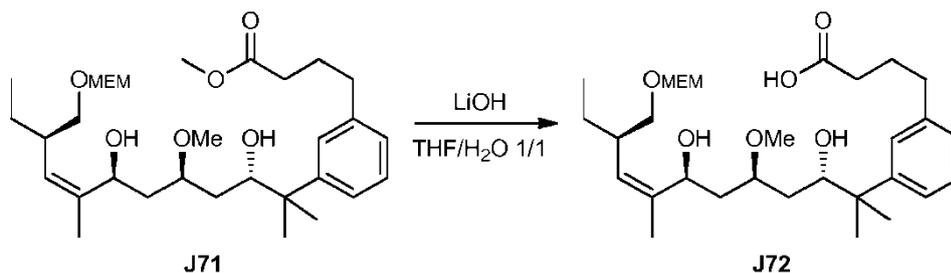
HR-MS: calculado for ($\text{M}+\text{Na}^+$) 575,3554, encontrado 575,3550

$[\alpha]_D$: -15,8° (c = 7,3 mg/ml)

10 $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,18 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 1H), 4,97 (dd, J = 10,1, 1,6 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 6,8 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 4,57 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 3,90 (dd, J = 10,2, 1,4 Hz, 1H), 3,67-3,61 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,56-3,44 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,00 (s, 1H), 2,84 (s, 1H), 2,64-2,54 (m, 3H), 2,33 (t aparente, J = 15,2 Hz, 2H), 2,03 (ddd, J = 14,4, 8,5, 6,9 Hz, 1H), 1,99-1,91 (m, 2H), 1,70 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 1,62-1,38 (m, 4H), 1,33 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,23-1,12 (m, 1H), 0,84 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H)

15 $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 174,11 (Cq), 147,49 (Cq), 141,19 (Cq), 139,60 (Cq), 130,67 (CH), 128,27 (CH), 127,02 (CH), 126,23 (CH), 124,42 (CH), 95,50 (CH₂), 78,66 (CH), 76,24 (CH), 71,90 (CH₂), 71,26 (CH₂), 67,02 (CH₂), 66,49 (CH), 59,15 (CH₃), 56,80 (CH₃), 51,66 (CH₃), 42,46 (Cq), 39,30 (CH), 37,27 (CH₂), 35,57 (CH₂), 34,25 (CH₂), 33,61 (CH₂), 26,78 (CH₂), 25,04 (CH₂), 24,51 (CH₃), 23,82 (CH₃), 18,30 (CH₃), 11,95 (CH₃)

20 3.12 Síntesis de J72



A una disolución de diol J71 (10 mg, 18 μmol , 1 eq.) en una mezcla de THF (360 μl) y agua (360 μl) se agregó $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (7 mg, 180 mmol, 10 eq.) a TA. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. El análisis Tlc (hexano/acetona 6/4) indicó una conversión completa del material de partida. A continuación, la mezcla de reacción se vertió en una disolución acuosa saturada de NH_4Cl (5 ml), se extrajo con EtOAc (5 x 5 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. Se agregó tolueno seco (1 ml) al producto bruto y se evaporó para proporcionar el ácido carboxílico J72 (10 mg, 18 μmol , 100 %) como un aceite transparente, que se utilizó sin purificación adicional.

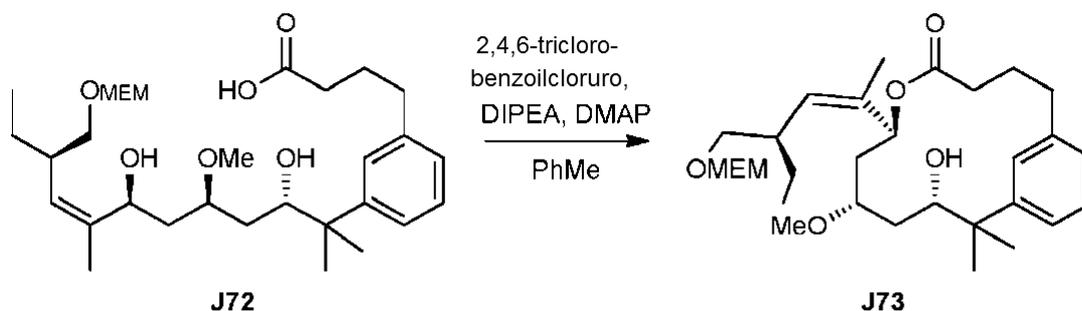
25 ácido 4-(3'-((3S,5R,7S,10R,Z)-3,7-dihidroxi-5-metoxi-10-((2-metoxietoxi)metoxi)metil)-2,8-dimetildodec-8-en-2-il)fenil)butanoico

30 Fórmula: $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{O}_8$

Masa molar: 538,72

R_f: 0,55 (CH_2Cl_2 / MeOH/ AcOH 95/5/1)

3.13 Síntesis de J73



5 A una disolución del ácido carboxílico bruto J72 (10 mg, 18 μmol , 1 eq.) en PhMe (540 μl) se agregó DIPEA (24 μl , 135 μmol , 7,5 eq.) y 2,4,6-triclorobenzoylchloruro (14 μl , 90 μmol , 5 eq.) consecutivos a TA. Después de 45' de formación de anhídrido, la mezcla de reacción se diluyó con PhMe (5 ml) y se recogió en una jeringa. El matraz se enjuagó con PhMe (4,4 ml en 3 veces) y todo se agregó a la misma jeringa. La disolución que contenía el anhídrido (10 ml de volumen total) se agregó luego a TA durante 12 h (0,8 ml/h) a una disolución de DMAP (55 mg, 450 μmol , 25 eq.) en PhMe (18 ml) utilizando una bomba de jeringa. Después de 22h del inicio de la adición, el análisis tlc (CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 95/5/1) exhibió la conversión completa del material de partida. La reacción se vertió en HCl diluido (20 ml, 0,1 M) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 X 30 mL), las fases orgánicas combinadas se lavaron con una disolución de NaHCO₃ ac. saturada (25 ml), se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. La purificación utilizando cromatografía en columna rápida (hexano/ acetona 88/12) proporcionó el éster macrocíclico J73 como un aceite pegajoso (8 mg, 15 μmol , 88 % en 2 etapas).

10 (3'R,7S,9R,11S,Z)-11-hidroxi-9-metoxi-7-(3'-(2"-metoxietoximetoximetil)-1'-metilpent-1'-enil)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo-[11.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona

15 Fórmula: C₃₀H₄₈O₇

Masa molar: 520,71

R_f: 0,39 (hexano/ acetona 9/1)

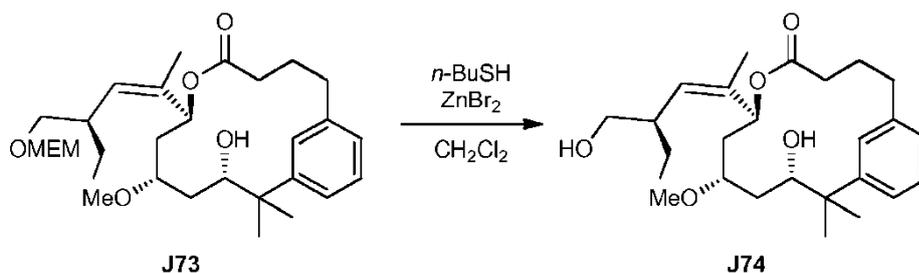
HRMS: calculado (M+NH₄⁺) 538,3738, encontrado 538,3753

[α]_D: -72,7° (c = 7,3 mg/ml)

20 ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28-7,23 (m, 2H), 7,06-7,01 (m, 2H), 5,52 (dd, J = 10,4, 1,3 Hz, 1H), 4,97 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 4,704 (d, J = 6,9 Hz, 1H, parte A del sistema de espín AB), 4,695 (d, J = 6,9 Hz, 1H, parte B del sistema de espín AB), 3,79-3,74 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,61-3,54 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,40-3,33 (m, 2H), 3,36 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 2,88 (ddd, J = 13,5, 8,6, 4,7 Hz, 1H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 3H), 1,93 (ddd, J = 17,6, 10,3, 2,9 Hz, 1H), 1,89-1,79 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 3H), 1,57 (d, J = 1,5 Hz), 1,40 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,21-1,14 (m, 1H), 1,05 (ddd, J = 14,8, 8,5, 2,4 Hz, 1H), 0,81 (t aparente, J = 7,5 Hz, 3H)

30 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl₃) δ 171,70 (Cq), 145,84 (Cq), 139,91 (Cq), 135,04 (Cq), 129,67 (CH), 128,60 (CH), 127,90 (CH), 126,57 (CH), 124,84 (CH), 95,68 (CH₂), 77,03 (CH), 75,95 (CH), 72,00 (CH₂), 70,91 (CH₂), 68,37 (CH), 66,75 (CH₂), 59,15 (CH₃), 56,59 (CH₃), 42,38 (Cq), 39,36 (CH), 36,79 (CH₂), 35,55 (CH₂), 34,53 (CH₂), 31,49 (CH₂), 27,54 (CH₃), 25,16 (CH₂), 23,47 (CH₃), 23,22 (CH₂), 18,67 (CH₃), 11,84 (CH₃)

3.14 Síntesis de J74



5 A una disolución de MEM-éter J73 (7 mg, 13 μmol , 1 eq.) en CH_2Cl_2 (540 μl) se agregaron *n*-BuSH (2 μl , 20 μmol , 1,5 eq.) y ZnBr_2 (5mg, 20 μmol , 1,5 eq.) a TA. La reacción se siguió utilizando análisis tlc (hexano/ acetona 8/2) y se agitó durante 25', a continuación la mezcla se vertió en una disolución de NaHCO_3 acuosa saturada (5 ml). La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 5 mL), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. La cromatografía en columna rápida (hexano/ acetona 8/2) proporcionó el diol macrocíclico J74 como un sólido blanco (5,5 mg, 12,5 μmol , 96 %).

Antes de someter la muestra a evaluación biológica, se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna Luna C18, 50 % de MeCN a 100 % de MeCN en 30').

(3'*R*,7*S*,9*R*,11*S*,*Z*')-11-hidroxi-9-metoxi-7-(3'-hidroximetil)-1'-metilpent-1'-enil)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo-[11.3.1]-heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona

10 Fórmula: $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_5$

Masa molar: 432,60

R_f: 0,19 (hexano/ acetona 8/2)

HRMS: calculado ($\text{M}+\text{H}^+$) 433,2949, encontrado 433,2958

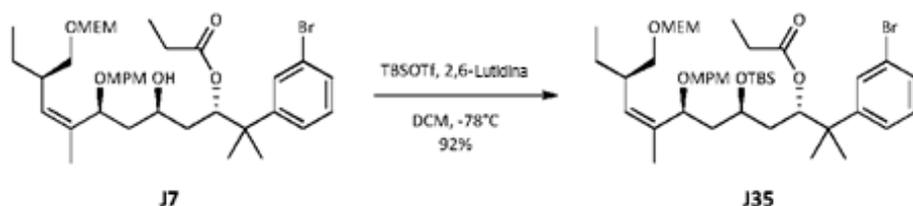
$[\alpha]_D$: -53,7° (c = 5,6 mg/ml en CHCl_3)

15 ¹H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,22 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,46 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 4,91 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 3,76 (dd, J = 8,9, 2,4 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 10,3, 4,1 Hz, 1H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (t aparente, J = 10,1 Hz, 1H), 2,83 (ddd, J = 13,7, 8,8, 4,6 Hz, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,27 (ddd, J = 17,2, 6,8, 3,4, 1H), 2,24-2,15 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 17,2, 10,2, 3,3 Hz, 1H), 1,89 (ddd, J = 15,1, 10,4, 2,7 Hz, 1H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,65 (ddd, J = 15,1, 5,8, 1,5 Hz, 1H), 1,57 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,50 (ddd, J = 14,8, 11,0, 2,4 Hz, 1H), 1,41 (s, 3H), 20 1,41-1,34 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,11-1,04 (m, 1H), 1,01 (ddd, J = 14,9, 8,9, 2,4 Hz, 1H), 0,82 (t aparente, J = 7,4 Hz, 3H)

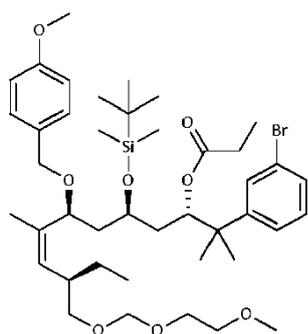
25 ¹³C RMN (125 MHz, CDCl_3) δ 173,27 (Cq), 145,74 (Cq), 139,84 (Cq), 136,10 (Cq), 131,24 (CH), 128,73 (CH), 128,10 (CH), 126,56 (CH), 124,79 (CH), 76,80 (CH), 75,80 (CH), 69,58 (CH), 66,85 (CH₂), 56,84 (CH₃), 42,71 (CH), 42,39 (Cq), 37,04 (CH₂), 35,34 (CH₂), 34,44 (CH₂), 31,55 (CH₂), 27,56 (CH₃), 24,80 (CH₂), 23,47 (CH₂), 23,07 (CH₃), 18,10 (CH₃), 12,05 (CH₃)

Ejemplo 4: Síntesis de dos análogos C₁₃: J45 y J51

4.1 Síntesis de éter TBS J35



30 A una disolución enfriada (-78 °C) de alcohol J7 (1,31 g, 1,89 mmol, 1,00 equivalente) en 11,3 ml de CH_2Cl_2 se agregó 2,6-lutidina (546 μl , 4,72 mmol, 2,50 equivalente) y posteriormente TBSOTf (867 μl , 3,77 mmol, 2,00 equivalente). Después de agitar 3 h a -78 °C, se agregaron 14 ml de NaHCO_3 ac. sat. y se continuó con la agitación permitiendo que la mezcla se calentara hasta alcanzar temperatura ambiente. Las fases orgánicas combinadas de la extracción con CH_2Cl_2 (5 X 15 mL) se secaron sobre MgSO_4 y se concentraron. El aceite naranja (2,23 g) luego se purificó mediante cromatografía rápida (FC, por sus siglas en inglés) (SiO_2 , CH_2Cl_2 /éter dietílico 97/3) para 35 proporcionar J35 (1,41 g, 92 %) como un aceite amarillo transparente.

**J35**

(3*S*,5*R*,7*S*,10*R*,*Z*)-2-(3'-bromofenil)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(4'-metoxibenciloxi)-10-(2'-metoxietoximetoximetil)-2,8-dimetildodec-8-en-3-il propionato

Fórmula: C₄₂H₆₇BrO₈Si

5 Masa molar: 807,97 g/mol

R_f: 0,32 (hexano/acetona 8/2)

ESI-MS: 824,3 (M + NH₄⁺)

HR-MS: 824,4140 ([M + NH₄]⁺, C₄₂H₇₁NO₈Si⁺, calculado: 824,4127)

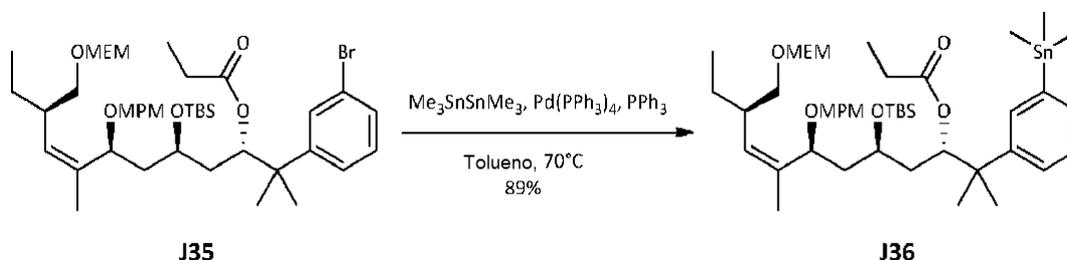
[α]_D: -38,3 (c = 0,83, CHCl₃)

10 **[α]₃₆₅**: -111,5 (c = 0,83, CHCl₃)

¹H RMN (CLOROFORMO-*d*, 700MHz): δ = 7,50 (t aparente, *J*=1,7 Hz, 1 H), 7,30 - 7,34 (m, 2 H), 7,17 - 7,20 (m, *J*=8,6 Hz, 2 H), 7,16 (t aparente, *J*=7,9 Hz, 1 H), 6,83 - 6,88 (m, 2 H), 5,39 (d, *J*=9,7 Hz, 1 H), 5,11 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J*=6,7 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=11,6 Hz, 1 H), 4,10 (dd, *J*=10,9, 1,8 Hz, 1 H), 4,06 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 3,78 - 3,82 (m (contiene un singlete, 3,81), 4 H), 3,67 - 3,70 (m, 2 H), 3,55 - 3,58 (m, 2 H), 3,47 (dd, *J*=9,3, 5,8 Hz, 1 H), 3,37 - 3,41 (m (contiene un singlete, 3,39), 4 H), 2,39 - 2,46 (m, 1 H), 2,13 - 2,25 (m, 2 H), 2,00 (ddd, *J*=14,0, 11,0, 3,0 Hz, 1 H), 1,65 (d, *J*=1,1 Hz, 3 H), 1,46 - 1,59 (m, 2 H), 1,21-1,30 (m (contiene dos singletes, 1,28 y 1,27), 8 H), 1,09 - 1,19 (m, 1 H), 1,03 (t aparente, *J*=7,6 Hz, 3 H), 0,89 (s, 9 H), 0,76 (t aparente, *J*=7,4 Hz, 3 H), 0,09 (s, 3 H), 0,02 (s, 3 H)

20 **¹³C RMN** (CLOROFORMO-*d*, 176MHz): δ = 173,8 (C), 158,8 (C), 149,0 (C), 136,3 (C), 131,3 (C), 130,7 (CH), 129,8 (CH), 129,6 (CH), 129,2 (CH), 128,5 (2CH), 125,4 (CH), 122,4 (C), 113,6 (2CH), 95,5 (CH₂), 76,8 (CH), 73,6 (CH), 71,8 (CH₂), 71,4 (CH₂), 69,4 (CH₂), 66,9 (CH), 66,7 (CH₂), 59,0 (CH₃), 55,3 (CH₃), 42,7 (C), 42,2 (CH₂), 39,2 (CH), 38,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,0 (3CH₃), 25,9 (CH₃), 25,0 (CH₂), 23,4 (CH₃), 18,0 (C), 17,9 (CH₃), 11,8 (CH₃), 9,3 (CH₃), -3,8 (CH₃), -4,8 (CH₃)

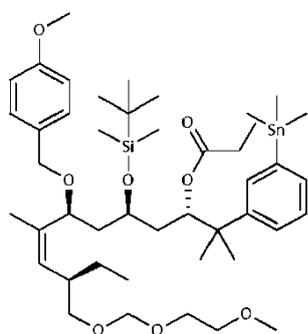
4.2 Síntesis de estano J36



25

A una disolución de J35 (1,39 g, 1,72 mmol, 1,00 equivalente) y PPh₃ (180 mg, 0,68 mmol, 0,40 equivalente) en 17,2 ml de tolueno se agregó Me₃SnSnMe₃ (713 μl, 3,44 mmol, 2,00 equivalente). Se agregó Pd(PPh₃)₄ (200 mg, 0,17 mmol, 0,10 equivalente) y la disolución amarilla se calentó a 70 °C. Después de agitar durante 48 h a 70 °C, la mezcla de reacción se vertió en 31 ml de NaHCO₃ ac. sat. y 31 ml de agua, se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 62 ml), se

secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo (2,62 g, aceite amarillo con un sólido naranja) se purificó mediante FC (SiO₂, pentano/éter dietílico 8/2) para proporcionar J36 (1,37g, 89 %) como un aceite pálido.



J36

5 (3*S*,5*R*,7*S*,10*R*,*Z*)-5-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7-(4'-metoxibenciloxi)-10-(2'-metoxietoximetoximetil)-2,8-dimetil-2-(3'-trimetilestanilfenil)dodec-8-en-3-il propionato

Fórmula: C₄₅H₇₆O₈SiSn

Masa molar: 891,88 g/mol

R_f: 0,28 (pentano/éter dietílico 8/2)

ESI-MS: 910,5 [M + NH₄⁺]

10 **HR-MS**: 910,4696 ([M + NH₄⁺]⁺, C₄₅H₈₀NO₈SiSn⁺, calculado: 910,4670)

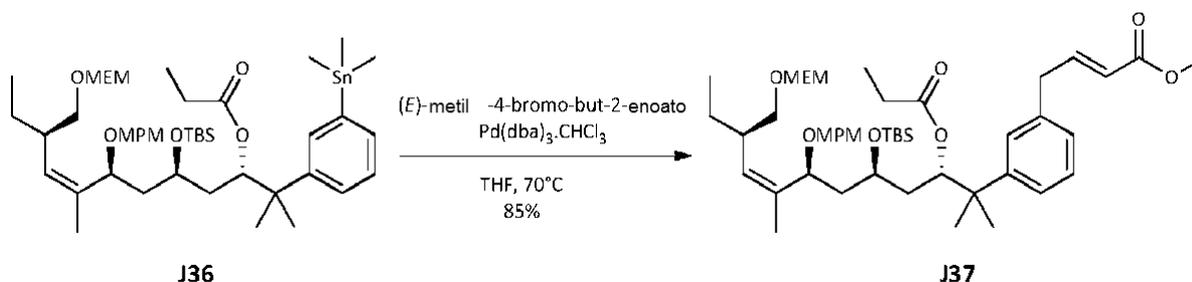
[α]_D: -32,5 (c = 1,04, CHCl₃)

[α]₃₆₅: -91,4 (c = 1,04, CHCl₃)

15 **¹H RMN** (CLOROFORMO-*d*, 500MHz): δ = 7,40 - 7,53 (m, 1 H), 7,24 - 7,36 (m, 3 H), 7,16 - 7,22 (m, 2 H), 6,81 - 6,88 (m, 2 H), 5,43 (d, *J*=9,8 Hz, 1 H), 5,11 (d, *J*=9,5 Hz, 1 H), 4,71 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,69 (d, *J*=6,9 Hz, 1 H), 4,34 (d, *J*=11,4 Hz, 1 H), 4,12 (dd, *J*=10,4, 1,8 Hz, 1 H), 4,07 (d, *J*=11,6 Hz, 1 H), 3,78 - 3,85 (m (contiene un singlete, 3,81), 4H), 3,66 - 3,70 (m, 2 H), 3,52 - 3,58 (m, 2 H), 3,47 (dd, *J*=9,8, 6,0 Hz, 1 H), 3,35 - 3,42 (m (contiene un singlete, 3,39), 4 H), 2,40 - 2,49 (m, 1 H), 2,11 - 2,18 (m, 2 H), 2,00 (ddd, *J*=14,0, 11,1, 3,2 Hz, 1 H), 1,65 (d, *J*=1,1 Hz, 3 H), 1,57 - 1,62 (m, 1 H), 1,43 - 1,53 (m, 1 H), 1,20 - 1,39 (m (contiene dos singletes, 1,31 y 1,30, 8 H), 1,08 - 1,19 (m, 1 H), 0,98 (t aparente, *J*=7,6 Hz, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 0,75 (t aparente, *J*=7,4 Hz, 3 H), 0,28 (s, 9 H), 0,08 (s, 3 H), 0,01 (s, 3 H)

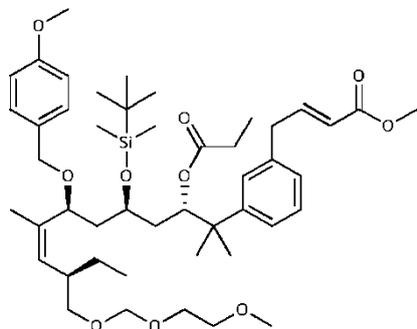
25 **¹³C RMN** (CLOROFORMO-*d*, 126MHz): δ = 173,7 (C), 158,8 (C), 145,8 (C), 141,6 (C), 136,4 (C), 133,5 (2CH), 131,3 (C), 130,6 (CH), 128,5 (2CH), 127,6 (CH), 126,7 (CH), 113,6 (2CH), 95,5 (CH₂), 77,2 (CH), 73,7 (CH), 71,8 (CH₂), 71,4 (CH₂), 69,4 (CH₂), 67,1 (CH), 66,7 (CH₂), 59,0 (CH₃), 55,2 (CH₃), 42,7 (CH₂), 42,1 (C), 39,2 (CH), 38,1 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,1 (3CH₃), 25,6 (CH₃), 25,0 (CH₂), 23,7 (CH₃), 18,0 (C), 17,9 (CH₃), 11,8 (CH₃), 9,3 (CH₃), -3,8 (CH₃), -4,8 (CH₃), -9,6 (3CH₃)

4.3 Síntesis de éster J37



A una disolución de J36 (1,34 g, 1,50 mmol, 1,00 equivalente) y (*E*)-metil-4-bromo-but-2-enoato (360 μl, 3,01 mmol, 2,00 equivalente) en 7,52 ml de THF se agregó Pd(dba)₃·CHCl₃ (23,3 mg, 0,02 mmol, 0,015 equivalente). La

disolución roja se calentó a 70 °C para volverse una disolución amarilla transparente. Después de agitar durante 5 h a 70 °C, la mezcla de reacción se vertió en 36 ml de NaHCO₃ ac. sat., se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 36 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El aceite amarillo (2,62 g) se purificó mediante FC (SiO₂, pentano/éter dietílico 6/4) para proporcionar J37 (1,06 g, 89 %) como un aceite amarillo pálido.



5 **J37**

(3''S,5''R,7''S,10''R,Z)-metil 4-(3'-(5''-(terc-butildimetilsililoxi)-7''-(4'''-metoxibenciloxi)-10''-(2'''-metoxietoximetoximetil)-2'',8''-dimetil-3''-(propioniloxi)dodec-8''-en-2''-il)fenil)but-2-enoato

Fórmula: C₄₇H₇₄O₁₀Si

Masa molar: 827,17 g/mol

10 R_f: 0,25 (pentano/éter dietílico 6/4)

ESI-MS: 844,4 [M + NH₄⁺]

HR-MS: 844,5398 ([M + NH₄⁺], C₄₇H₇₈NO₁₀Si⁺, calculado: 844,5390), 849,4953 ([M + Na]⁺, C₄₇H₇₄NaO₁₀Si⁺, calculado: 849,4944)

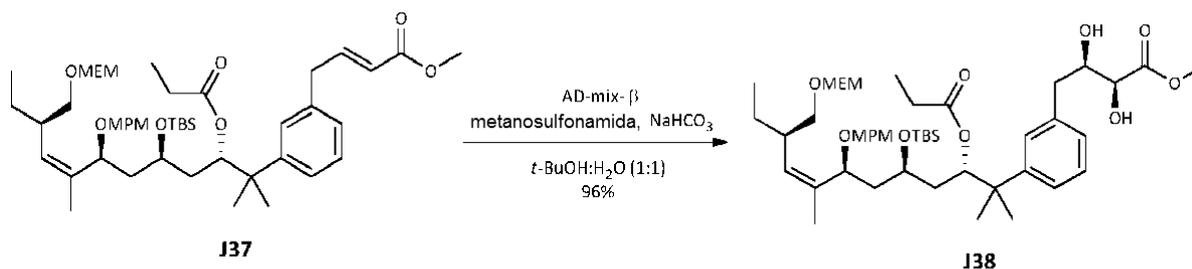
[α]_D: -35,8 (c = 0,70, CHCl₃)

15 [α]₃₆₅: -101,2 (c = 0,70, CHCl₃)

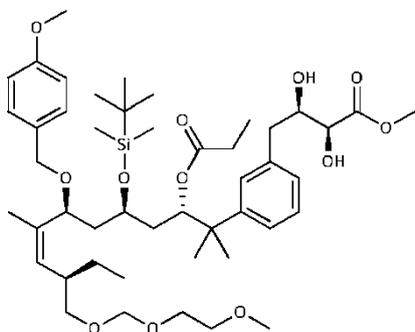
¹H RMN (CLOROFORMO-d, 300MHz): δ = 7,15 - 7,26 (m, 5 H), 7,09 (dt, J=15,4, 7,0 Hz, 1 H), 6,96 - 7,02 (m, 1 H), 6,81 - 6,91 (m, 2 H), 5,82 (dt, J=15,5, 1,6 Hz, 1 H), 5,44 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 5,10 (dd, J=10,2, 0,9 Hz, 1 H), 4,67 - 4,73 (m, 2 H), 4,34 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J=10,5, 1,5 Hz, 1 H), 4,07 (d, J=11,5 Hz, 1 H), 3,79 - 3,83 (m (contiene un singlete), 3,81, 4 H), 3,71 (s, 3 H), 3,65 - 3,70 (m, 2 H), 3,53 - 3,59 (m, 2 H), 3,35 - 3,52 (m (contiene un singlete, 3,39), 7 H), 2,38 - 2,50 (m, 1 H), 2,12 - 2,22 (m, 2 H), 1,99 (ddd, J=13,9, 11,1, 3,0 Hz, 1 H), 1,65 (d, J=1,1 Hz, 3 H), 1,42 - 1,59 (m, 2 H), 1,17 - 1,34 (m (contiene dos singletes, 1,29 y 1,27), 8 H), 1,08 - 1,17 (m, 1 H), 1,01 (t aparente, J=7,6 Hz, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 0,76 (t aparente, J=7,4 Hz, 3 H), 0,08 (s, 3 H), 0,01 (s, 3 H)

¹³C RMN (CLOROFORMO-d,75MHz): δ = 173,8 (C), 167,6 (C), 147,7 (CH), 147,1 (C), 137,2 (C), 136,4 (C), 131,3 (C), 130,6 (CH), 128,5 (2CH), 128,3 (CH), 127,0 (CH), 126,4 (CH), 125,0 (CH), 121,8 (CH), 121,7 (C), 113,6 (2CH), 95,5 (CH₂), 77,1 (CH), 73,6 (CH), 71,8 (CH₂), 71,4 (CH₂), 69,4 (CH₂), 66,9 (CH), 66,7 (CH₂), 59,0 (CH₃), 55,2 (CH₃), 51,4 (CH₃), 42,7 (C), 42,0 (CH₂), 39,2 (CH), 38,7 (CH₂), 38,0 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,0 (4CH₃), 25,0 (CH₂), 23,2 (CH₃), 18,0 (C), 17,9 (CH₃), 11,8 (CH₃), 9,3 (CH₃)-3,8 (CH₃), -4,9 (CH₃)

4.4 Síntesis de diol J38



Una disolución de AD-mix- β (4,44 g), metanosulfonamida (235 mg, 2,47 mmol, 2,00 equivalente) y NaHCO_3 (995 mg, 11,8 mmol, 9,60 equivalente) en 1,33 ml de *t*-BuOH y 12,3 ml de H_2O se agitó durante 10 min. Una disolución de **J37** en 5 ml de *t*-BuOH se agregó por goteo y el matraz se enjuagó con *t*-BuOH (3 x 2 ml). La mezcla de reacción verdosa se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 41 h. Se agregaron 43 ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ ac. sat, y 20 ml de agua y se agitaron durante 1 h para volverse una disolución transparente, a continuación se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 250 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo (aceite pálido con un sólido blanco) se purificó mediante FC (SiO_2 , pentano/acetona 75/25) para proporcionar **J38** (1,02 g, 96 %) como un aceite pálido.

**J38**

(2*S*,3*R*,3"*S*,5"*R*,7"*S*,10"*R*,*Z*)-metil-4-(3'-(5'-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7'-(4'''-metoxibenciloxi)-10''-(2'''-metoxietoximetoximetil)-2'',8''-dimetil-3''-(propioniloxi)dodec-8"-en-2"-il)fenil)-2,3-dihidroxi-butanoato

Fórmula: $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{O}_{12}\text{Si}$

Masa molar: 861,18 g/mol

R_f: 0,28 (pentano/acetona 75/25)

ESI-MS: 878,4 [$\text{M} + \text{NH}_4^+$]

HR-MS: 878,5453 ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, $\text{C}_{47}\text{H}_{80}\text{NO}_{12}\text{Si}^+$, calculado: 878,5444), 883,5004 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, $\text{C}_{47}\text{H}_{76}\text{NaO}_{12}\text{Si}^+$, calculado: 884,4998)

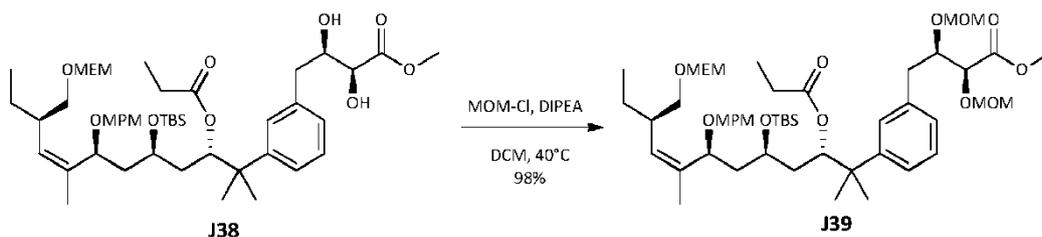
$[\alpha]_{\text{D}}^{25}$: -17,7 ($c = 0,90$, CHCl_3)

$[\alpha]_{365}^{25}$: -36,5 ($c = 0,90$, CHCl_3)

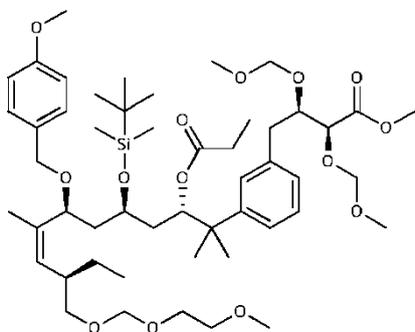
^1H RMN (CLOROFORMO- d , 500MHz): $\delta = 7,26 - 7,28$ (m, 1 H), 7,21 - 7,24 (m, 2 H), 7,16 - 7,20 (m, 2 H), 7,04 - 7,12 (m, 1 H), 6,82 - 6,87 (m, 2 H), 5,41 (d, $J=9,8$ Hz, 1 H), 5,11 (d, $J=10,1$ Hz, 1 H), 4,71 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 4,69 (d, $J=6,7$ Hz, 1 H), 4,34 (d, $J=11,4$ Hz, 1 H), 4,09 - 4,17 (m, 3 H), 4,07 (d, $J=11,6$ Hz, 1 H), 3,77 - 3,83 (m (contiene dos singletes, 3,81 y 3,80), 7 H), 3,67 - 3,70 (m, 2 H), 3,54 - 3,58 (m, 2 H), 3,45 - 3,50 (m, 1 H), 3,34 - 3,44 (m (contiene un singlete, 3,39), 4 H), 2,86 - 2,98 (m, 2 H), 2,41 - 2,51 (m, 1 H), 1,95 - 2,10 (m, 3 H), 1,66 (d, $J=0,9$ Hz, 3 H), 1,56 - 1,64 (m, 1 H), 1,46 - 1,55 (s, 1 H), 1,38 - 1,45 (m, 1 H), 1,20 - 1,37 (m (contiene dos singletes, 1,30 y 1,29), 7 H), 1,10 - 1,19 (m, 1 H), 0,83 - 0,96 (m, 12 H), 0,79 (t aparente, $J=7,3$ Hz, 3 H), 0,08 (s, 3 H), 0,03 (s, 3 H)

^{13}C RMN (CLOROFORMO- d , 126MHz): $\delta = 173,8$ (2C), 158,8 (C), 146,9 (C), 137,1 (C), 136,4 (C), 131,2 (C), 130,6 (CH), 128,5 (2CH), 128,3 (CH), 128,2 (CH), 126,9 (CH), 124,9 (CH), 113,6 (2CH), 95,5 (CH₂), 77,4 (CH), 73,6 (CH), 73,4 (CH), 72,6 (CH), 71,8 (CH₂), 71,4 (CH₂), 69,4 (CH₂), 67,0 (CH), 66,7 (CH₂), 59,0 (CH₃), 55,3 (CH₃), 52,6 (CH₃), 42,7 (CH₂), 41,9 (C), 40,5 (CH₂), 39,2 (CH), 37,9 (CH₂), 27,6 (CH₂), 26,0 (3CH₃), 25,0 (CH₂), 24,4 (CH₃), 24,3 (CH₃), 18,0 (C), 17,9 (CH₃), 11,8 (CH₃), 9,2 (CH₃), -3,8 (CH₃), -4,9 (CH₃)

4.5 Síntesis de éter MOM **J39**



- 5 A una disolución de diol J38 (955 mg, 1,11 mmol, 1,00 equivalente) en 5,5 ml de CH₂Cl₂ se agregó DIPEA (1,06 ml, 6,10 mmol, 5,50 equivalente), posteriormente se agregó MOM-Cl preparado recientemente (2,252M CH₂Cl₂ y metil acetato, 2,46 ml, 5,54 mmol, 5,00 equivalente) a 0 °C. Después de agitar 17 h a 40 °C, se agregaron 14 ml de agua y la mezcla se extrajo con éter dietílico (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron. El aceite naranja (1,25 g) luego se purificó mediante FC (SiO₂, hexano/acetato de etilo 55/45) para proporcionar J39 (1,03 g, 98 %) como un aceite transparente.



J39

(2*S*,3*R*,3'*S*,5'*R*,7'*S*,10'*R*,*Z*)-metil-4-(3'-(5'-*tert*-butildimetilsililoxi)-7''-(4'''-metoxibenciloxi)-10'''-metoxietoximethoxi)etil)-2'',8''-dimetil-3''-(propioniloxidodec-8''-en-2''-il)fenil)-2,3-bis(metoximetoxi)butanoato

10 Fórmula: C₅₁H₈₄O₁₄Si

Masa molar: 949,29 g/mol

R_f: 0,19 (hexano/acetona 8/2)

ESI-MS: 966,5 [M + NH₄⁺]

15 **HR-MS:** 966,5999 ([M + NH₄]⁺, C₅₁H₈₈NO₁₄Si⁺, calculado: 966,5981), 971,5533 ([M + Na]⁺, C₅₁H₈₄NaO₁₄Si⁺, calculado: 971,5523)

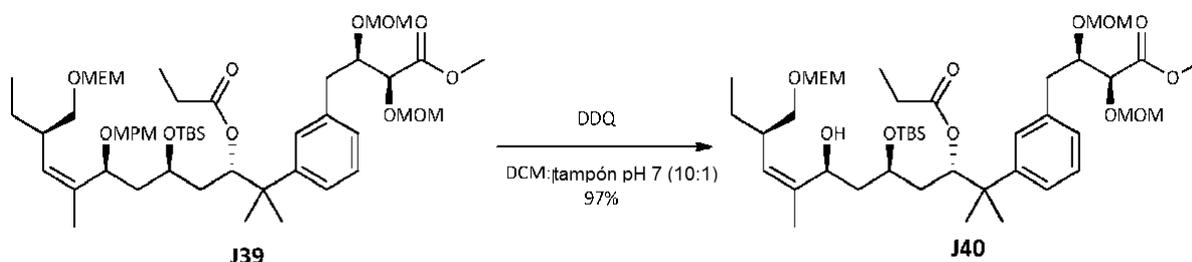
[α]_D: -36,7 (c = 0,90, CHCl₃)

[α]₃₆₅:

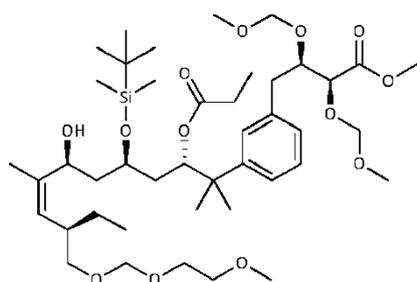
20 -91,0 (c = 0,90, CHCl₃) **¹H RMN** (CLOROFORMO-*d*, 500MHz): δ = 7,21 - 7,26 (m, 3 H), 7,17 - 7,21 (m, 2 H), 7,09 (dt aparente, J=7,2, 1,4 Hz, 1 H), 6,83 - 6,87 (m, 2 H), 5,45 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 5,11 (d, J=9,6 Hz, 1 H), 4,77 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 4,65 - 4,74 (m, 3 H), 4,51 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 4,39 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 4,34 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 4,21 (ddd, J=7,8, 6,4, 2,9 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=3,1 Hz, 1 H), 4,11 (dd, J=10,5, 1,8 Hz, 1 H), 4,07 (d, J=11,4 Hz, 1 H), 3,77 - 3,84 (m (contiene un singlete, 3,81), 4 H), 3,75 (s, 3 H), 3,67 - 3,70 (m, 2 H), 3,54 - 3,57 (m, 2 H), 3,44 - 3,49 (m (contiene un singlete, 3,46), 4 H), 3,36 - 3,42 (m (contiene un singlete, 3,39), 4 H), 3,14 (s, 3 H), 2,98 (dd, J=13,7, 7,8 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J=13,7, 6,3 Hz, 1 H), 2,41 - 2,50 (m, 1 H), 2,11 - 2,22 (m, 2 H), 1,99 (ddd, J=13,9, 10,8, 2,9 Hz, 1 H), 1,65 (d, J=1,2 Hz, 3 H), 1,54 - 1,61 (m, 1 H), 1,46 - 1,52 (m, 1 H), 1,18 - 1,32 (m (contiene dos singletes, 1,29 y 1,26), 8 H), 1,09 - 1,18 (m, 1 H), 1,00 (t aparente, J=7,6 Hz, 3 H), 0,88 (s, 9 H), 0,77 (t aparente, J=7,4 Hz, 3 H), 0,09 (s, 3 H), 0,01 ppm (s, 3 H)

30 **¹³C RMN** (CLOROFORMO-*d*, 126MHz): δ = 173,8 (C), 171,1 (C), 158,8 (C), 146,8 (C), 137,3 (C), 136,3 (C), 131,3 (C), 130,6 (CH), 128,5 (2CH), 128,2 (CH), 127,7 (CH), 127,0 (CH), 125,0 (CH), 113,6 (2CH), 97,0 (CH₂), 96,6 (CH₂), 95,5 (CH₂), 79,3 (CH), 77,1 (CH), 77,1 (CH), 73,7 (CH), 71,8 (CH₂), 71,3 (CH₂), 69,4 (CH₂), 66,9 (CH), 66,7 (CH₂), 59,0 (CH₃), 56,5 (CH₃), 55,7 (CH₃), 55,2 (CH₃), 51,9 (CH₃), 42,8 (CH₂), 42,0 (C), 39,2 (CH), 38,0 (CH₂), 37,9 (CH₂), 27,7 (CH₂), 26,2 (CH₃), 26,0 (3CH₃), 25,0 (CH₂), 23,1 (CH₃), 18,0 (C), 17,9 (CH₃), 11,8 (CH₃), 9,3 (CH₃), -3,8 (CH₃), -4,8 (CH₃)

4.6 Síntesis de alcohol J40



- 5 A una disolución en agitación de J39 (522 mg, 0,55 mmol, 1,00 equivalente) en 22 ml de CH_2Cl_2 y 2,2 ml de tampón pH 7 se agregó 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (500 mg, 2,20 mmol, 4,00 equivalente) en cuatro porciones durante 90 min. Después de agitar la mezcla negra/amarronada/verdosa durante 30 min adicionales, se agregaron 20 ml de NaHCO_3 ac. sat. La mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (5 x 50 ml), se secó sobre MgSO_4 y se concentró. El residuo luego se purificó mediante FC (SiO_2 , CH_2Cl_2 /éter dietílico 97/3) para proporcionar J40 (1,41 g, 97 %) como un aceite pálido.



J40

- 10 4-(3''-(5-*terc*-butildimetilsililoxi)-7''-hidroxi-10''-(2''-metoxietoximetoximetil)-2'',8''-dimetil-3''-(propioniloxi)dodec-8''-en-2''-il)fenil)-2,3-bis(metoximetoxi)butanoato de (2S,3R,3''S,5''R,7''S,10''R,Z)-metilo

Fórmula: $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{O}_{13}\text{Si}$

Masa molar: 829,14 g/mol

R_f: 0,18 (hexano/acetato de etilo 1/1)

IR: 2955, 2885, 1739, 1595, 1466, 1363, 1253, 1201, 1181, 1153, 1100, 1049, 913, 840, 776, 734

- 15 ESI-MS: 846,4 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$

HR-MS: 846,5379 ($[\text{M} + \text{NH}_4]^+$, $\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{NO}_{13}\text{Si}^+$, calculado: 966,5393), 851,4960 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$, $\text{C}_{43}\text{H}_{76}\text{NaO}_{13}\text{Si}^+$, calculado: 851,4947)

$[\alpha]_D$: -21,2 (c = 0,68, CHCl_3)

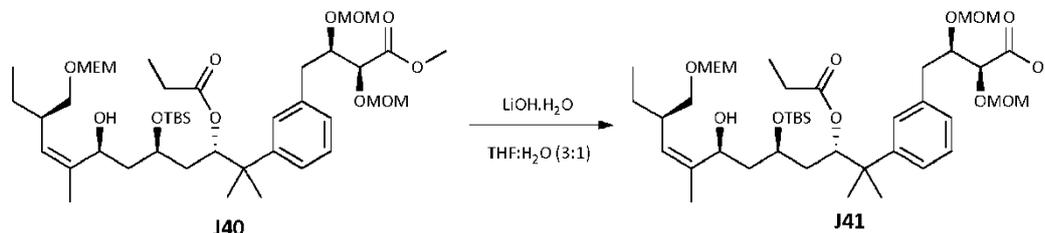
$[\alpha]_{365}$: -40,8 (c = 0,68, CHCl_3)

- 20 $^1\text{H RMN}$ (CLOROFORMO-d, 500MHz): δ = 7,20 - 7,26 (m, 3 H), 7,10 (dt aparente, J=7,2, 1,7 Hz, 1 H), 5,38 (d, J=8,9 Hz, 1 H), 4,93 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 4,77 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 4,72 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 4,69 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 4,67 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 4,51 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 4,44 (dd, J=9,6, 2,6 Hz, 1 H), 4,40 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 4,22 (ddd, J=7,8, 6,4, 2,9 Hz, 1 H), 4,16 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 3,68 - 3,74 (m, 1 H), 3,62 - 3,66 (m, 2 H), 3,50 - 3,57 (m, 3 H), 3,47 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 3,27 (t aparente, J=8,9 Hz, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 2,99 (dd, J=13,7, 7,8 Hz, 1 H), 2,94 (dd, J=13,6, 6,3 Hz, 1 H), 2,70 (s a, 1 H), 2,50 - 2,61 (m, 1 H), 2,25 - 2,31 (m, 2 H), 1,76 (ddd, J=14,2, 9,3, 4,9 Hz, 1 H), 1,67 (d, J=1,2 Hz, 3 H), 1,56 (ddd, J=13,9, 9,6, 3,8 Hz, 1 H), 1,36 - 1,51 (m, 3 H), 1,31 (s, 3 H), 1,27 (s, 3 H), 1,16 - 1,24 (m, 1 H), 1,10 (t aparente, J=7,6 Hz, 3 H), 0,82 - 0,88 (m (contiene un singlete 0,86), 12 H), 0,02 (s, 3 H), -0,01 (s, 3 H)

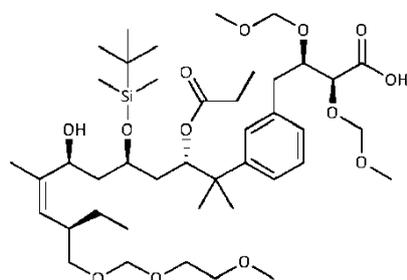
- 30 $^{13}\text{C RMN}$ (CLOROFORMO-d, 126MHz): δ = 173,9 (C), 171,1 (C), 146,7 (C), 139,6 (C), 137,4 (C), 129,9 (CH), 128,2 (CH), 127,7 (CH), 127,1 (CH), 125,0 (CH), 97,0 (CH_2), 96,6 (CH_2), 95,3 (CH_2), 79,4 (CH), 77,2 (CH), 77,1 (CH), 71,7 (CH_2), 71,0 (CH_2), 68,7 (CH), 66,8 (CH_2), 66,0 (CH), 59,0 (CH_3), 56,5 (CH_3), 55,8 (CH_3), 51,9 (CH_3), 42,2 (CH_2), 42,0

(C), 39,1 (CH), 38,6 (CH₂), 37,9 (CH₂), 27,9 (CH₂), 26,2 (CH₃), 25,9 (3CH₃), 24,9 (CH₂), 22,9 (CH₃), 18,3 (CH₃), 17,9 (C), 11,7 (CH₃), 9,3 (CH₃), -4,3 (CH₃), -4,7 (CH₃)

4.7 Síntesis de ácido carboxílico J41



- 5 A una disolución enfriada (0 °C) de J40 (208 mg, 0,25 mmol, 1,00 equivalente) en 5,6 ml de THF y 1,9 ml de agua se agregó LiOH.H₂O (105 mg, 2,51 mmol, 10,0 equivalente) en una porción. Después de agitar durante 23 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en 15 ml de NH₄Cl, se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se disolvió en 10 ml de tolueno y se concentró para proporcionar J41 bruto (217 mg) como un aceite viscoso, amarillo. El ácido carboxílico se usó sin purificación adicional.



10 **J41**

ácido (2*S*,3*R*,3'*S*,5"*R*,7"*S*,10"*R*,*Z*)-4-(3'-(5"-(*tert*-butildimetilsililoxi)-7"-hidroxi-10"-(2-metoxietoximetoximetil)-2",8"-dimetil-3"-(propioniloxi)dodec-8"-en-2"-il)fenil)-2,3-bis(metoximetoxi)butanoico

Fórmula: C₄₂H₇₄O₁₃Si

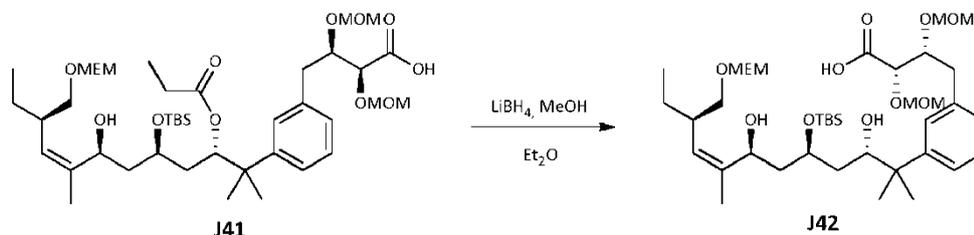
Masa molar: 815,11 g/mol

15 R_f: 0,27 (pentano/acetona/ácido acético 69,5/30/0,5)

ESI-MS: 832,4 [M + NH₄⁺]

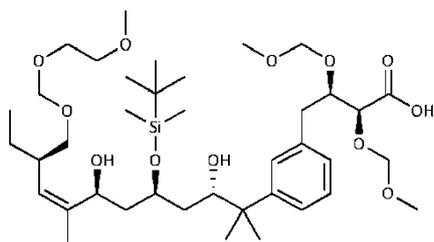
HR-MS: 832,5239 ([M + NH₄]⁺, C₄₂H₇₈NO₁₃Si⁺, calculado: 832,5237), 837,4793 ([M + Na]⁺, C₄₂H₇₄NaO₁₃Si⁺, calculado: 837,4791)

4.8 Síntesis de alcohol J42



- 20 A una disolución enfriada (0 °C) de J41 bruto (217 mg, 0,25 mmol, 1,00 equivalente) en 5 ml de éter dietílico y metanol (40,6 μl, 1,00 mmol, 4 equivalente) se agregó LiBH₄ (2M en THF, 502 μl, 1,00 mmol, 4,00 equivalente). Después de agitar durante 15 min, se dejó que la mezcla se calentara hasta alcanzar temperatura ambiente y se continuó con la agitación durante 26 h (el análisis LC-MS exhibió una conversión de 70 %) antes de que se agregara una porción adicional de LiBH₄ (2M en THF, 251 μl, 0,50 mmol, 2,00 equivalente). Después de agitar unas 19 h adicionales, la mezcla se enfrió (0 °C), se diluyó con 10 ml de acetato de etilo y se aplacó con 125 ml de NH₄Cl ac. sat. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 125 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. El residuo se

disolvió en 1,5 ml de tolueno y se concentró para proporcionar J42 bruto (255 mg) como un aceite viscoso, amarillo. El seco-ácido se utilizó sin purificación adicional (el análisis LC-MS exhibió una conversión de 96,5 % del material de partida).



J42

- 5 ácido (2*S*,3*R*,3"*S*,5"*R*,7"*S*,10"*R*,*Z*)-4-(3'-(5''-(*tert*-butildimetilsililoxi)-3'',7''-dihidroxi-10''-(2'''-metoxietoximetoxometil)-2'',8''-dimetildodec-8''-en-2''-il)fenil)-2,3-bis(metoxometoxi)butanoico

Fórmula: C₃₉H₇₀O₁₂Si

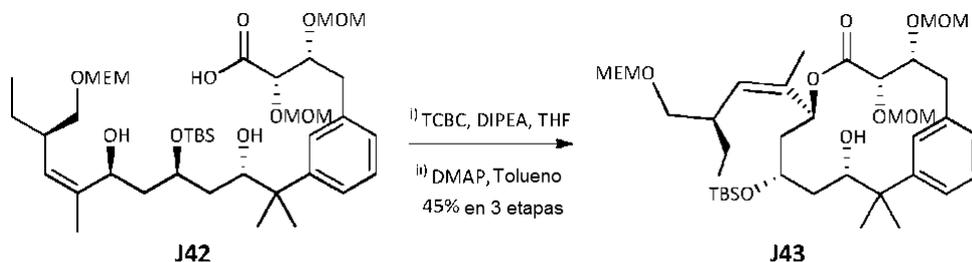
Masa molar: 759,05 g/mol

R_f: 0,21 (pentano/acetona/ácido acético 69,5/30/0,5)

- 10 **ESI-MS:** 757,3 [M - H⁺]

HR-MS: 757,4557 ([M - H⁺], C₃₉H₆₉O₁₃Si⁻, calculado: 757,4564)

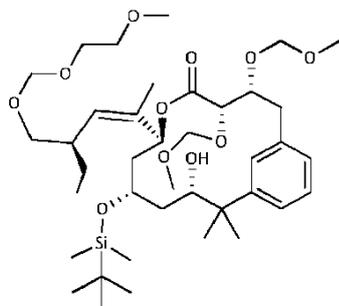
4.9 Síntesis de lactona J43



J42

J43

- 15 A una disolución enfriada (0 °C) de J42 bruto (255 mg, 0,25 mmol, 1,00 equivalente) en 9,5 ml de THF se agregó DIPEA por goteo (328 μl, 1,88 mmol, 7,50 equivalente) y cloruro de 2,4,6-triclorobenzoil (198 μl, 1,26 mmol, 5,00 equivalente). La mezcla amarilla se agitó durante 4h a temperatura ambiente y se retiró el THF al vacío. El residuo se disolvió en 50 ml de tolueno y se agregó a una disolución de DMAP (766 mg, 6,27 mmol, 25 equivalente) en 326 ml de tolueno a temperatura ambiente durante un período de 14 h a través de una bomba de jeringa. Después de una agitación adicional durante 31 h, la mezcla de reacción se vertió en 300 ml de NaHCO₃ ac. sat., se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo(aceite amarillo con cristales blancos) luego se purificó mediante FC (SiO₂, hexano/acetato de etilo 6/4) para proporcionar J43 (83,5 mg, 45 % en tres etapas) como un aceite amarillo pálido.



J43

(3*R*,3'*R*,4*S*,7*S*,9*R*,11*S*,*Z*)-9-(*terc*-butildimetilsililoxi)-11-hidroxi-7-(3'-(2"-metoxietoximetoximetil)-1'-metilpent-1'-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona

Fórmula: C₃₉H₆₈O₁₁Si

Masa molar: 741,04 g/mol

5 R_f: 0,20 (hexano/acetato de etilo 6/4)

IR: 3008, 2951, 2930, 2894, 1749, 1468, 1442, 1364, 1254, 1217, 1150, 1124, 1103, 1049, 1031, 944, 838, 758, 708, 667

ESI-MS: 758,4 [M + NH₄⁺]

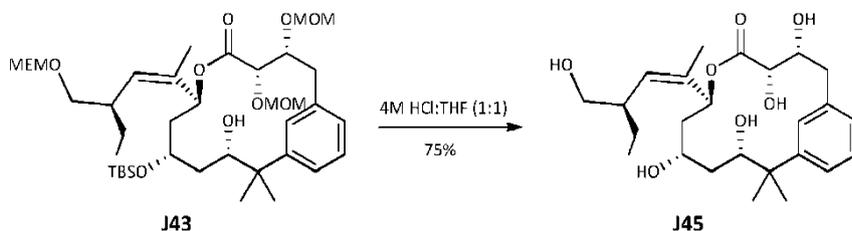
10 **HR-MS:** 758,4892 ([M + NH₄]⁺, C₃₉H₇₂NO₁₁Si⁺, calculado: 758,4869), 799,4645 ([M + CH₃COO]⁻, C₄₁H₇₁O₁₃Si⁻, calculado: 799,4669)

[α]_D: -32,6 (c = 1,20, CHCl₃)

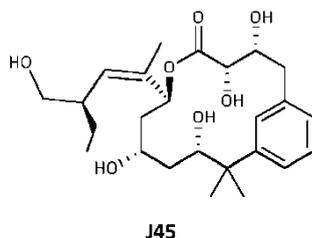
15 **¹H RMN** (CLOROFORMO-*d*, 500MHz): δ = 7,34 (s a, 1 H), 7,29 -7,24 (m, 2 H), 7,10 (dt aparente, J=6,7, 1,5 Hz, 1 H), 5,51 (dd, J=10,8, 3,1 Hz, 1 H), 5,02 (d, J=9,9 Hz, 1 H), 4,82 (d, J=7,3 Hz, 2 H), 4,81 (d, J=7,3 Hz, 1 H), 4,64 - 4,70 (m, 3 H), 4,59 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 4,28 (ddd, J=10,8, 3,8, 1,5 Hz, 1 H), 3,94 (t aparente, J=8,9 Hz, 1 H), 3,64 - 3,70 (m, 2 H), 3,62 (d, J=1,8 Hz, 1 H), 3,58 (dd, J=9,4, 4,5 Hz, 1 H), 3,52 - 3,56 (m, 2 H), 3,49 (s, 3 H), 3,40 - 3,46 (m (contiene un singlete, 3,42), 5 H), 3,39 (s, 3 H), 3,25 (dd, J=13,1, 4,1 Hz, 1 H), 2,95 (dd, J=13,2, 11,2 Hz, 1 H), 2,47 - 2,59 (m, 1 H), 1,93 - 2,13 (m, 1 H), 1,89 (d, J=11,0 Hz, 1 H), 1,86 (d, J=11,3 Hz, 1 H), 1,53 - 1,72 (m (contiene un doblete, 1,63), 6 H), 1,45 (s, 3 H), 1,40 (s, 3 H), 1,31 (ddd, J=14,3, 9,5, 1,8 Hz, 2 H), 1,15 - 1,24 (m, 1 H), 0,82 (t aparente, J=7,5 Hz, 3 H), 0,76 (s, 9 H), 0,00 (s, 3 H), -0,01 (s, 3 H)

20 **¹³C RMN** (CLOROFORMO-*d*, 126MHz): δ = 169,5 (C), 146,4 (C), 136,9 (C), 133,8 (C), 129,6 (CH), 128,7 (CH), 128,0 (CH), 128,0 (CH), 125,0 (CH), 96,8 (CH₂), 96,8 (CH₂), 95,6 (CH₂), 80,3 (CH), 77,3 (CH), 75,1 (CH), 71,8 (CH₂), 71,7 (CH), 70,2 (CH₂), 66,6 (CH₂), 66,5 (CH), 59,0 (CH₃), 56,5 (CH₃), 55,8 (CH₃), 42,4 (C), 40,6 (CH₂), 40,0 (CH₂), 39,4 (CH), 38,3 (CH₂), 26,1 (CH₃), 25,7 (3CH₃), 24,9 (CH₂), 22,2 (CH₃), 18,2 (C), 17,7 (CH₃), 11,7 (CH₃), -4,1 (CH₃), -5,0 (CH₃)

25 4.10 Síntesis del análogo J45



30 A una disolución enfriada (0 °C) de J43 (9 mg, 12,1 μmol, 1,00 equivalente) en 3,6 ml de THF se agregó HCl acuoso (4M, 3,6 ml). Después de agitar durante 15 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 2 ml de acetato de etilo, se neutralizó hasta pH 8 con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (5 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El aceite transparente (16 mg) se purificó mediante FC (SiO₂, hexano/acetona 6/4) para proporcionar J45 (6 mg) como un sólido blanco. La purificación por HP-LC (LUNA C18, 0 % a 100 % de acetonitrilo en acetato de amonio 5nM acuoso en 30 min) proporcionó J45 (2,8 mg, 51 %) como un sólido blanco.



35 (3*R*,3'*R*,4*S*,7*S*,9*R*,11*S*,*Z*)-3,4,9,11-tetrahidroxi-7-(3'-hidroximetil)-1'-metilpent-1'-enil)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona

Fórmula: C₂₅H₃₈O₇

Masa molar: 450,57 g/mol

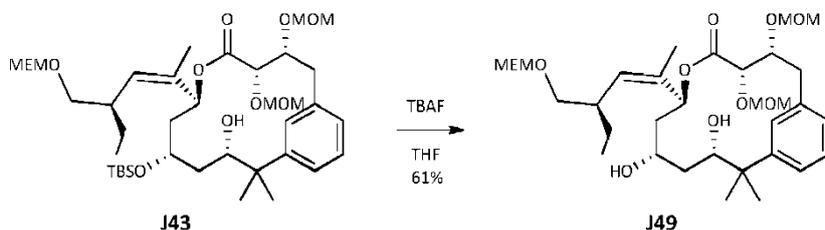
R_f: 0,08 (hexano/acetona 6/4)

ESI-MS: 451,2 [M + H⁺], 433,2 [M - H₂O + H⁺]

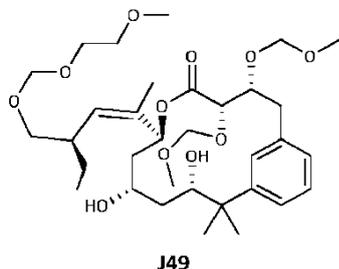
5 **¹H RMN** (CLOROFORMO-d, 500MHz): δ = 7,35 (s a, 1 H), 7,16 - 7,26 (m, 2 H), 7,05 (d a, J=7,0 Hz, 1 H), 5,48 (dd, J=10,4, 2,7 Hz, 1 H), 4,93 (d, J=10,4 Hz, 1 H), 4,34 (dd, J=11,7, 4,5 Hz, 1 H), 4,14 (t aparente, J=8,4 Hz, 1 H), 3,43 - 3,52 (m, 3 H), 3,14 - 3,30 (m, 2 H), 2,74 (t aparente, J=12,3 Hz, 1 H), 2,26 - 2,67 (m, 6 H), 1,76 - 1,91 (m, 2 H), 1,57 - 1,71 (m (contiene un singlete, 1,67), 4 H), 1,50 (s, 3 H), 1,24 - 1,44 (m (contiene un singlete, 1,36), 5 H), 1,04 - 1,17 (m, 1 H), 0,83 ppm (t aparente, J=7,4 Hz, 3 H)

10 **¹³C RMN** (CLOROFORMO-d, 126MHz): δ = 174,3 (C), 146,8 (C), 137,0 (C), 136,7 (C), 129,9 (CH), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 127,8 (CH), 124,6 (CH), 76,1 (CH), 74,3 (CH), 73,9 (CH), 69,0 (CH), 67,0 (CH₂), 65,5 (CH), 42,7 (CH), 42,5 (C), 40,7 (CH₂), 39,6 (CH₂), 38,9 (CH₂), 26,4 (CH₃), 24,5 (CH₂), 20,3 (CH₃), 17,7 (CH₃), 11,9 (CH₃)

4.11 Síntesis de alcohol J49



15 A una disolución enfriada (0 °C) de J43 (15 mg, 20,2 μmol, 1,00 equivalente) en 405 μl de THF se agregó TBAF (1 M en THF, 41 μl, 40,5 μmol, 2 equivalente). Después de agitar 2 h a temperatura ambiente, la mezcla se concentró y purificó mediante FC (SiO₂, pentano/acetona 8/2) para proporcionar J49 (7,7 mg, 61 %) como un aceite amarillo.



(3*R*,3'*R*,4*S*,7*S*,9*R*,11*S*,*Z*)-9,11-dihidroxi-7-(3'-(2"-metoxietoximetoximetil)-1'-metilpent-1'-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5-ona

20 **Fórmula:** C₃₃H₅₄O₁₁

Masa molar: 626,78 g/mol

R_f: 0,38 (pentano/acetona 7/3)

ESI-MS: 644,3 [M +NH₄⁺]

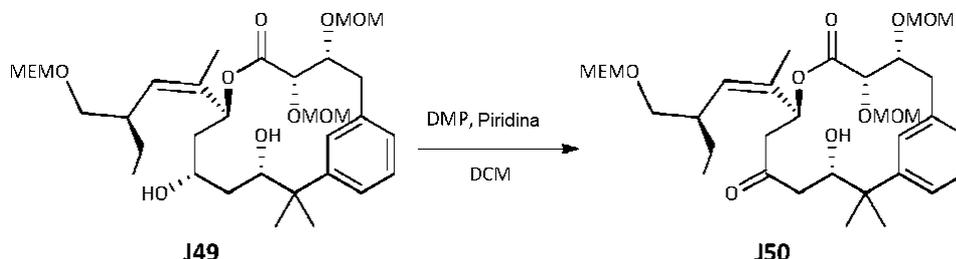
25 **¹H RMN** (CLOROFORMO-d,300MHz): δ = 7,38 (dt aparente, J=7,9, 1,4 Hz, 1 H), 7,21 - 7,32 (m, 2 H), 7,16 (dt aparente, J=7,5, 1,4 Hz, 1 H), 5,46 (dd, J=10,2, 2,3 Hz, 1 H), 4,99 (d, J=9,4 Hz, 1 H), 4,89 (d, J=7,2 Hz, 1 H), 4,84 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 4,67 - 4,73 (m, 2 H), 4,64 (d, J=6,8 Hz, 1 H), 4,61 (d, J=6,6 Hz, 1 H), 4,17 (ddd, J=10,0, 5,3, 2,6 Hz, 1 H), 4,01 (d, J=5,3 Hz, 1 H), 3,80 (dd, J=5,9, 4,2 Hz, 1 H), 3,61 - 3,75 (m, 2 H), 3,35 - 3,59 (m (contiene tres singletes, 3,47,3,42 y 3,39), 14 H), 3,18 (dd, J=14,1, 2,4 Hz, 1 H), 2,93 (dd, J=14,1, 10,2 Hz, 1 H), 2,48 - 2,65 (m, 1 H), 1,89 (ddd, J=14,5, 10,4, 2,4 Hz, 1 H), 1,53 - 1,69 (m (contiene un doblete, 1,62), 5 H), 1,32 - 1,53 (m (contiene dos singletes, 1,44 y 1,43), 8 H), 1,06 - 1,23 (m, 1 H), 0,81 (t aparente, J=7,5 Hz, 3 H)

30

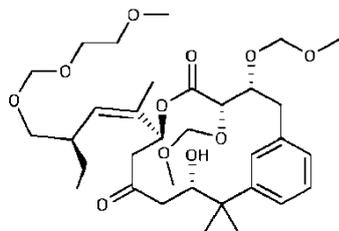
¹³C RMN (CLOROFORMO-d, 75MHz): δ = 169,2 (C), 146,1 (C), 137,1 (C), 134,1 (C), 130,2 (CH), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,6 (CH), 125,5 (CH), 96,6 (CH₂), 96,0 (CH₂), 95,6 (CH₂), 79,2 (CH), 78,0 (CH), 77,5 (CH), 71,8 (CH₂), 70,9

(CH₂), 70,8 (CH), 66,6 (CH₂), 65,9 (CH), 59,0 (CH₃), 56,1 (CH₃), 55,8 (CH₃), 42,3 (C), 41,3 (CH₂), 39,7 (CH), 38,7 (CH₂), 37,8 (CH₂), 26,6 (CH₃), 24,9 (CH₂), 24,2 (CH₃), 18,1 (CH₃), 11,9 (CH₃) ppm

4.12 Síntesis de cetona J50



- 5 A una disolución enfriada (0 °C) de J49 (5,3 mg, 8,46 μmol, 1,00 equivalente) en 250 μl de CH₂Cl₂ se agregó piridina (3,4 μl, 42,3 μmol, 5,00 equivalente) y *Dess-Martin* periodinano (4 mg, 9,31 μmol, 1,10 equivalente). Después de agitar durante 40 min a temperatura ambiente, se agregó 1 ml de Na₂S₂O₃ ac. sat. y se agitó adicionalmente durante 90 min. La mezcla de dos fases se separó, se extrajo con acetato de etilo (3 x 2 ml), se secó sobre MgSO₄ y se concentró. La cetona se utilizó sin purificación adicional.



10

J50

(3*R*,3'*R*,4*S*,7*S*,11*S*,*Z*)-11-hidroxi-7-(3'-(2"-metoxietoximetoximetil)-1'-metilpent-1'-enil)-2,3-bis(metoximetoxi)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5,9-diona

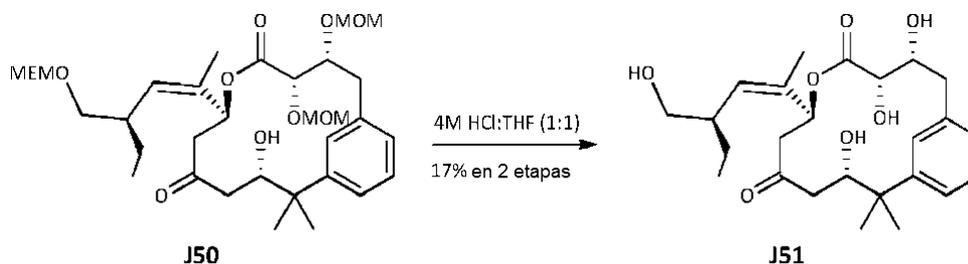
Fórmula: C₃₃H₅₂O₁₁

Masa molar: 624,76 g/mol

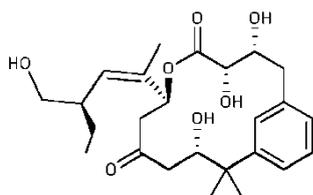
- 15 R_f: 0,26 (pentano/acetona 7/3)

ESI-MS: 642,3 [M +NH₄⁺]

4.13 Síntesis del análogo J51



- 20 A una disolución enfriada (0 °C) de J50 (5 mg, 8,0 μmol, 1,00 equivalente) en 2,4 ml de THF se agregó HCl acuoso (4M, 2,4 ml). Después de agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 1 ml de acetato de etilo, se neutralizó hasta pH 8 con NaHCO₃ ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante purificación por HP-LC (LUNA C18, 0 % a 100 % de acetonitrilo en acetato de amonio 5nM acuoso en 30 min) y proporcionó J51 (0,6 mg, 17 %) como un sólido blanco.



J51

(3*R*,3'*R*,4*S*,7*S*,11*S*,*Z*)-3,4,11-trihidroxi-7-(3'-hidroximetil-1'-metilpent-1'-enil)-12,12-dimetil-6-oxabicyclo[11.3.1]heptadeca-1(17),13,15-trien-5,9-diona

Fórmula: C₂₅H₃₆O₇

5 Masa molar: 448,55 g/mol

ESI-MS: 449,2 [M +H⁺]

1H RMN (CLOROFORMO-d, 500MHz): δ = 7,33 - 7,39 (m, 1 H), 7,28 - 7,32 (m, 1 H), 7,14 (d a, J=7,3 Hz, 1 H), 7,01 - 7,05 (m, 1 H), 5,40 (dd, J=8,7, 3,4 Hz, 1 H), 5,01 (d, J=10,5 Hz, 1 H), 4,17 - 4,25 (m, 2 H), 3,62 - 3,66 (m, 1 H), 3,54 - 3,60 (m, 1 H), 3,29 (t aparente, J=10,1 Hz, 1 H), 3,21 (dd, J=13,4, 4,0 Hz, 1 H), 2,88 - 2,93 (m, 2 H), 2,75 - 2,82 (m, 1 H), 2,71 (dd, J=18,3, 4,0 Hz, 1 H), 2,35 - 2,45 (m, 1 H), 2,30 (dd, J=18,3, 8,2 Hz, 1 H), 2,04 - 2,12 (m, 1 H), 1,67 - 1,76 (m (contiene un doblete, 1,70), 4 H), 1,57 (s, 3 H), 1,47 (s, 3 H), 1,33 - 1,42 (m, 1 H), 1,05-1,17 (m, 1 H), 0,83 ppm (t aparente, J=7,5 Hz, 3 H)

Ejemplo 5: Pruebas de actividad de derivados fenilo de pelorusido

Procedimientos experimentales:

15 Compuestos

El compuesto de prueba JC168 se disolvió en dimetilsulfóxido (DMSO) a una concentración de 0,001, 0,01, 0,1 o 1 µg/ml.

El inhibidor de microtúbulos paclitaxel se utilizó como testigo positivo. Se disolvió en disolución salina fisiológica (a una concentración de 0,1 o 1 µg/ml).

20 Líneas celulares

Células MO4:

Como células de prueba para ensayos funcionales se utilizaron las células MO4, que son células similares a fibrosarcoma transformadas viralmente murinas. La elección se basó en los siguientes elementos. Estas células:

1. son elevadamente móviles direccionalmente e invasivas in vitro e in vivo
- 25 2. son sensibles a inhibidores de microtúbulos, y sobreviven al M-bloqueo.
3. son tumorigénicas en ratones singénicos C3H

Células MDA-MB231 GFP-LUC:

Debido a que las células MO4 no invaden cuando se siembre sobre colágeno, otra línea celular se utilizó para llevar a cabo el ensayo de invasión en colágeno, a saber, las células MDA-MB232 GFP-LUC. Estas células derivan de un carcinoma de mama humano y se transfectaron de manera estable con proteína verde fluorescente (GFP) y luciferasa (LUC).

30 Células PtK2

La línea celular PtK2 se estableció a partir de tejido renal de un canguro rata macho adulto (*Potorous tridactylus*).

Ensayos funcionales

35 El efecto del análogo de pelorusido JC168 se evaluó en los siguientes ensayos funcionales *in vitro*:

1. Inmunocitoquímica del complejo de microtúbulos citoplasmáticos

Las células se sembraron sobre cubreobjetos de vidrio en medio de cultivo, se complementaron con suero bovino fetal, a una concentración inicial de 10 000/cubreobjetos. Después de la incubación durante toda la noche para permitir el esparcimiento, los tratamientos se iniciaron a 37 °C durante 1, 4 o 24 h. A continuación, los cultivos se enjugaron con disolución salina tamponada con fosfato y se fijaron en metanol a -20 °C. El anticuerpo policlonal anti-tubulina de conejo primario fue un obsequio del Dr. De Brabander (Janssen Life Sciences, Beerse, Bélgica). Los anticuerpos secundarios fueron anti-conejo de cabra y se revelaban con un cromógeno o un fluoróforo (Dako, Roskilde, Dinamarca).

2. Ensayo de sulforrodamina B

El ensayo de sulforrodamina B (SRB) se utilizó para la determinación de la densidad celular. El ensayo se basa en la medición del contenido proteína celular («biomasa»). El método permite evaluar una gran cantidad de muestras en unos pocos días, y es un ensayo cuantitativo para la inhibición del crecimiento mediante inhibidores de microtúbulos. El método se ha optimizado para el barrido de compuestos para los efectos de crecimiento sobre células adherentes en un formato de 96 pocillos. Después de un período de incubación, las monocapas de células se fijaron con ácido tricloroacético al 10 % (p./vol.) y se tiñeron durante 30 min, a continuación se retiró el exceso de tinte con lavados repetidos con ácido acético al 1 % (vol./vol.). El tinte unido a la proteína se disolvió en una disolución base de Tris 10 mM para la determinación de DO a 510 nm utilizando un lector de microplacas. Los resultados fueron lineales en un intervalo de 20 veces de cantidades de células y la sensibilidad fue comparable con la de métodos fluorométricos.

3. Ensayo MTT

El MTT (bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio, un tetrazol amarillo), se redujo hasta formazán morado en células vivas. Se agregó una disolución de solubilización (dimetilsulfóxido) para disolver el producto de formazán morado insoluble en una disolución morada. Se cuantificó la absorbancia de esta disolución coloreada al medirla a una longitud de onda entre 500 y 600 nm mediante un espectrofotómetro. La absorción máxima depende del disolvente empleado. Las reducciones se producen solo cuando las enzimas reductasas son activas y, por lo tanto, la conversión se utiliza con frecuencia como una medida de las células viables (vivas). Sin embargo, es importante recordar que otras pruebas de viabilidad (tales como la tecnología de recuento celular CASY) algunas veces proporcionan resultados diferentes, dado que muchas condiciones diferentes de la interferencia del crecimiento pueden reducir o aumentar la actividad metabólica. Dicho de otro modo, los cambios en la actividad metabólica pueden proporcionar cambios grandes en los resultados de MTT, mientras que la cantidad de células viables es constante. Cuando la cantidad de formazán morado producida por las células tratadas con un agente se compara con la cantidad de formazán producido por células testigo no tratadas, se puede deducir la eficacia del agente para provocar la destrucción o para cambiar el metabolismo de las células a través de la producción de una curva de respuesta a la dosis.

4. Ensayo de invasión de colágeno tipo I

La invasión de tejido requiere la infiltración en una matriz extracelular (ECM, por sus siglas en inglés) dominada por redes de colágeno tipo I. El modelo de invasión presentado en la presente memoria consiste en colágeno tipo I de cola de rata extraído con ácido que contiene telopéptidos no helicoidales ubicados en los extremos N y C. Estos telopéptidos tienen una función importante en las reticulaciones covalentes intermoleculares necesarias para que una arquitectura de gel se presente como una barrera estructural para el tráfico de las células cancerosas. La disolución de colágeno tipo I se preparó con una concentración final de 1 mg ml⁻¹ de colágeno tipo I al mezclar los siguientes componentes preenfriados (almacenados a 4 °C): 4 volúmenes de colágeno tipo I (concentrado de 3,49 mg ml⁻¹), 5 volúmenes de disolución de sal equilibrada de Hank libre de calcio y magnesio (CMF-HBSS), 1 volumen de medio esencial mínimo (MEM) (10x), 1 volumen de NaHCO₃ 0,25 M, 2,65 volúmenes de medio estándar y 0,3 volúmenes de NaOH 1 M para volver la disolución alcalina. La disolución de colágeno tipo I se vertió cuidadosamente en los pocillos de una placa de 6 pocillos. El montaje experimental se colocó a 37 °C en una atmósfera humidificada con CO₂ al 10 % en aire durante al menos 1 h. Después de la gelificación, se agregó una suspensión celular de células MDA-MB231 GFP-LUC sobre los geles de colágeno y se incubaron durante 24 horas. La invasión de las células se observó en los geles de colágeno 3D transparentes mediante microscopía de contraste de fase a medida que las células con extensiones penetraban el gel de colágeno (Fig. 5B-D). La invasión se calcula como el porcentaje de células invasoras por campo en gran aumento y se expresa como la media y la desviación típica. La cantidad de campos examinados es 10. Las secciones se tiñeron con hematoxilina-eosina.

5. Ensayo de invasión de corazón de pollo

Se prepararon aglomerados de células MO4 al diluir células disociadas simples hasta las concentraciones adecuadas en 6 ml de medio de crecimiento completo en un matraz Erlenmeyer de 50 ml y se incubaron en un agitador Gyrotory a 37 °C y 70 rpm en una atmósfera humidificada con CO₂ al 10 % en aire durante 72 h. Los aglomerados se confrontaron durante toda la noche sobre el medio agar semisólido con fragmentos de corazón precultivados (PHF, diámetro 0,4 mm) preparados a partir de embriones de pollo de 9 días. Los cultivos organotípicos en suspensión se incubaron en 1,5 ml de medio de cultivo con o sin un compuesto de prueba sobre un

5 agitador Gyrotory a 120 rpm en una atmósfera controlada que contenía CO2 al 10% en aire. Las células se fijaron en una disolución de Bouin-Hollande y se embebieron en parafina para la determinación histológica de la invasividad celular. Se tiñeron secciones consecutivas con hematoxilina-eosina. La invasión se definió como la ocupación progresiva de PHF por las células de prueba confrontantes. El análisis microscópico de todas las secciones consecutivas a partir de un cultivo de confrontación permitió la reconstrucción de la interacción entre el aglomerado celular y el PHF en tres dimensiones.

La observación de diferentes patrones de interacción condujo a la siguiente escala:

Grado 0: Solo se encontró PHF. No se observaron células confrontantes.

10 Grado I: Las células de prueba confrontantes se acoplan a PHF, y no ocupan el tejido cardíaco, ni siquiera las capas celulares más externas.

Grado IIa: La ocupación de PHF se limita a las capas celulares externas similares a fibroblastos y mioblastos

Grado IIb: El PHF ha rodeado al aglomerado celular sin signos de ocupación.

Grado III: Las células confrontantes han ocupado el PHF, pero han dejado más de la mitad de la cantidad original de tejido de corazón intacto.

15 Grado IV: Las células confrontantes han ocupado más de la mitad del volumen original del PHF.

El Grado I y II se observan con poblaciones celulares no invasivas, mientras que el Grado III y IV son típicos de una invasión. Para evaluar la progresión en el tiempo, se llevó a cabo un análisis histológico de los cultivos confrontantes después de diferentes períodos de incubación.

Resultados:

20 1. Inmunocitoquímica del complejo de microtúbulos citoplasmáticos

Las células PtK2 se trataron con DMSO (disolvente testigo), JC168 o paclitaxel (testigo positivo). Después de 1 hora, 4 horas y 24 horas de incubación, las células se fijaron y tiñeron para el complejo de microtúbulos citoplasmático.

Tabla 1: Efectos de JC168 y paclitaxel sobre el complejo de microtúbulos citoplasmáticos.

Tratamiento	Concentración (µg/ml)	1 hora	4 horas	24 horas
DMSO	-	normal	normal	normal
JC168	0,1	alterado	alterado	alterado
	1,0	alterado	alterado	alterado
paclitaxel	0,1	normal	alterado	alterado
	1,0	alterado	alterado	alterado

25 Las células PtK2 tratadas con JC168 exhibieron un complejo de microtúbulos alterado similar a las células tratadas con paclitaxel. El complejo de microtúbulos citoplasmáticos desordenado ya se observaba después 1 hora de incubación con JC168.

2. Ensayo de sulforrodamina B

30 Las células MO4 se trataron con DMSO (disolvente testigo), JC168 o paclitaxel. Después de 4 días de incubación, se llevó a cabo un ensayo de sulforrodamina B para evaluar el efecto de los tratamientos sobre el crecimiento celular.

La Figura 1 muestra que JC168 inhibe el crecimiento celular. La potencia de JC168 es 5 % en comparación con paclitaxel (Fig. 2).

3. Ensayo MTT

Las células MO4 se trataron con DMSO (disolvente testigo), JC168 o paclitaxel. Después de 4 días de incubación, se llevó a cabo un ensayo MTT para evaluar el efecto de los tratamientos sobre la viabilidad de las células, en particular su actividad metabólica, más en particular, su actividad de deshidrogenasa.

5 La Figura 3 muestra que JC168 inhibe la conversión de bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT) en formazán. Esta reducción en la actividad metabólica de células MO4 tratadas con jc163 se debe principalmente al efecto de inhibición del crecimiento de jc163, según se reveló mediante el ensayo con SRB (Figuras 1-2).

La potencia de jc163 para inhibir la conversión de MTT es 3 % en comparación con paclitaxel (Fig. 4).

4. Ensayo de invasión de colágeno

10 Las células MDA-MB231 GFP-LUC se trataron con DMSO (disolvente testigo), JC168 o paclitaxel (testigo positivo) o se dejaron sin tratar (testigo) y se incubaron sobre un gel de colágeno tipo I. Después de 24 horas de incubación, se evaluó la invasión del gel mediante microscopía de contraste de fase. JC168 inhibe la invasión de células MDA-MB231 GFP-LUC en el colágeno tipo I como se muestra en la figura 5. La potencia de JC168 para inhibir la invasión del colágeno tipo I es 89 % en comparación con paclitaxel. Las secciones histológicas de los geles de colágeno 15 después de 14 días muestran una cantidad baja de células sobre el gel para los tratamientos con paclitaxel y JC168, mientras que para el disolvente testigo se encuentran numerosas células sobre el gel de colágeno y dentro. A partir de esto podemos concluir que la cantidad de células invadidas es claramente más baja en los cultivos tratados.

5. Ensayo de invasión de corazón de pollo

20 Las células MO4 se confrontaron con fragmentos de corazón precultivados y los cultivos organotípicos se incubaron en suspensión en presencia de DMSO (disolvente testigo), JC168 o paclitaxel (testigo positivo) durante 2-4 días. Tabla 2: Efecto de JC168 (1 µg/ml) y paclitaxel (1 µg/ml) sobre la invasión de células MO4 en corazón de pollo embrionario. n = cantidad de cultivos organotípicos clasificados según la escala indicada.

Tiempo de incubación	tratamiento	Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
2 días	DMSO		n=5		
	JC168	n=5			
3 días	DMSO			n=2	n=3
	JC168		n=5		
4 días	DMSO				n=5
	JC168		n=3	n=3	
4 días	DMSO				n=5
	paclitaxel		n=5		

JC168 inhibe la invasión de células MO4 en tejido de corazón de pollo embrionario, pero es menos potente en inhibir la invasión en comparación con paclitaxel (Tabla 2).

25 Ejemplo 6: Estudio de eficacia farmacológica

A efectos de evaluar la utilidad del análogo de pelorusido como inhibidor de microtúbulos, los siguientes experimentos adicionales se llevan a cabo para los compuestos, según se definen en la presente memoria:

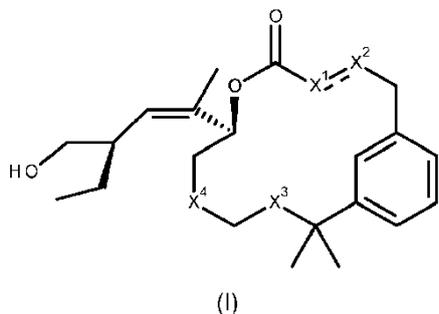
(1) Experimentos en tubo de prueba para determinar la afinidad de unión entre el compuesto y su diana molecular.

30 (2) Pruebas funcionales in vitro para evaluar los efectos del compuesto sobre el crecimiento, migración direccional e invasión de poblaciones celulares malignas. Los ensayos propuestos son: (2a) Determinaciones de curva de crecimiento a través de recuentos celulares, mediciones de biomasa de sulforodamina B y conversión de MTT. (2b) Análisis de migración direccional a través de cámara Boyden y ensayos de curación de heridas. (2c) Ensayos de invasión en Matrigel, gel de colágeno tipo I y fragmentos de corazón de pollo embrionario.

- (3) Evaluación de los ensayos mencionados en (2) tipos de células diferentes: células de mama, de próstata, de ovario, colorrectales, de pulmón, melanoma y carcinoma epidermoide como representantes de los cánceres humanos más importantes, y fibroblastos, miofibroblastos y células endoteliales como representantes de las células estromales.
- 5 (4) Pruebas funcionales en ratones lampiños de laboratorio para evaluar el efecto sobre el crecimiento, invasión y formación de metástasis. Los ensayos propuestos son: (4a) Evaluación del crecimiento, invasión, metástasis y angiogénesis de células tumorales etiquetadas de manera fluorescente en la prueba de membrana corioalantoidea de pollo. (4b) Mediciones de volumen de células tumorales heterotópicamente (subcutáneamente) implantadas. (4c) Evaluación histológica de la invasión mediante células cancerosas ortotópicamente implantadas. (4d) Análisis de metástasis de células tumorales transfectadas con luciferasa (inyectadas intracardialmente) a través de detección de bioluminiscencia.
- 10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:



en los que:

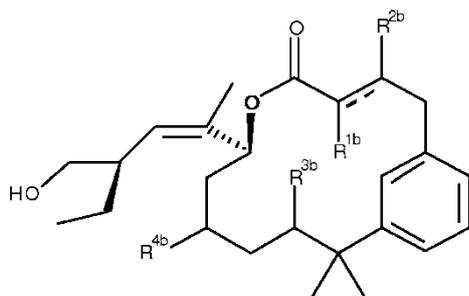
- 5 - X^1 es $CR^{1a}R^{1b}$, X^2 es $CR^{2a}R^{2b}$, X^3 es $CR^{3a}R^{3b}$, X^4 es $CR^{4a}R^{4b}$, y en los que
- R^{1a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;
 - 10 - R^{2a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,
 - 15 - R^{3a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6}
 - 20 - R^{4a} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; y en donde:
 - 25 - R^{1b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,
 - R^{2b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,
 - 30 - R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ,
 - 35 - R^{4b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alquenilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_{6-10} , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;
- o en donde R^{1a} y R^{1b} , o R^{2a} y R^{2b} , o R^{3a} y R^{3b} , o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos representan un grupo oxo (=O); y en donde el enlace representado por una línea discontinua y continua representa un enlace simple o un enlace doble y en donde en caso de un enlace doble, R^{1b} y R^{2b} están ausentes y al menos uno de R^{1a} y R^{2a} no es OH ni $-NR^{10}R^{11}$; y en donde:

- R^{10} y R^{11} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y alquilo de C_{1-6} ; y en donde:

- cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es hidroxilo, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
 - cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} ,
 - 5 - cuando R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} es halógeno, el R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,
 - cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es hidroxilo, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} , y
 - cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es $-NR^{10}R^{11}$, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo, no es $-NR^{10}R^{11}$, no es halógeno ni es alcoxi de C_{1-6} .
 - 10 - cuando R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} o R^{4b} es halógeno, el R^{1a} , R^{2a} , R^{3a} o R^{4a} correspondiente no es hidroxilo ni es $-NR^{10}R^{11}$,
- y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos.

2. El compuesto según la reivindicación 1, donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y halógeno y un grupo seleccionado de alquilo de C_{1-6} , alqueniilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_6-10 , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ; o en donde R^{1a} y R^{1b} , y/o R^{2a} y R^{2b} , y/o R^{3a} y R^{3b} , y/o R^{4a} y R^{4b} tomados juntos forman un grupo oxo ($=O$).

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que tiene la Fórmula estructural Ia,

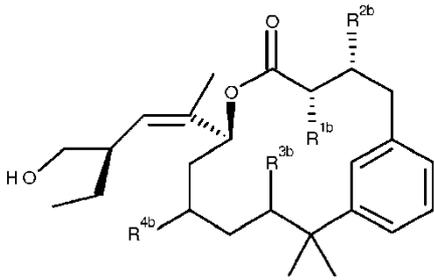


(Ia)

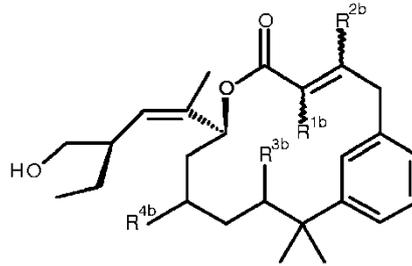
en donde

- 20 - R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halógeno y un grupo seleccionado de $-NR^{10}R^{11}$, alquilo de C_{1-6} , alqueniilo de C_{2-6} , alquinilo de C_{2-6} , arilo de C_6-10 , arilo de C_{6-10} alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} , cada grupo independientemente se sustituye opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados cada uno independientemente de hidroxilo, halógeno, alquilo de C_{1-6} y alcoxi de C_{1-6} ;
- 25 - R^{1b} y R^{2b} pueden representar cada uno independientemente un grupo oxo ($=O$), en cuyo caso el enlace representado por una línea discontinua y continua es un enlace simple y el hidrógeno geminal está ausente;
- R^{3b} y R^{4b} pueden representar cada uno independientemente un grupo oxo ($=O$), en cuyo caso el hidrógeno geminal está ausente; y
- en donde cuando el enlace representado por una línea discontinua y continua es un enlace doble con geometría E o Z, al menos uno de R^{1b} y R^{2b} no es hidroxilo ni $-NR^{10}R^{11}$;
- 30 y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos.

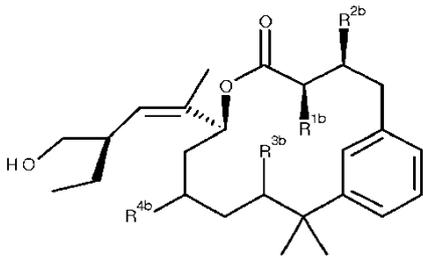
4. El compuesto según la reivindicación 3, que tiene la Fórmula estructural Ib, Ic o Id,



(lb)



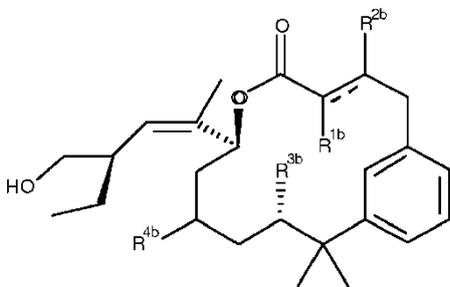
(lc)



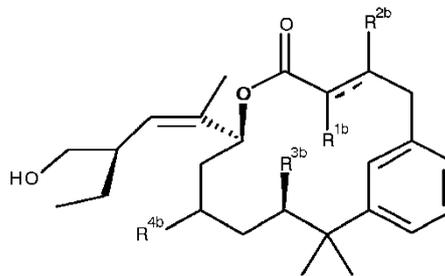
(ld)

5 en donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} tienen el mismo significado según se definió en la reivindicación 2, y en donde en la estructura lc, el enlace doble puede tener la geometría E o Z.

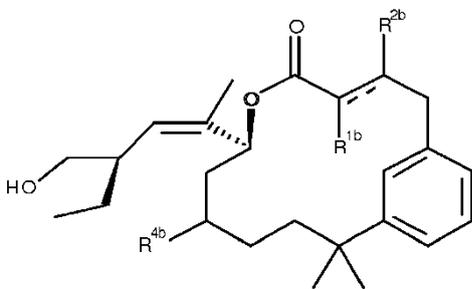
5. El compuesto según la reivindicación 3, que tiene la Fórmula estructural le, lf o lg,



(le)



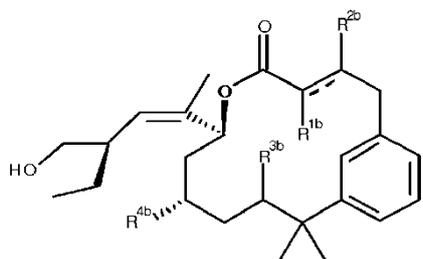
(lf)



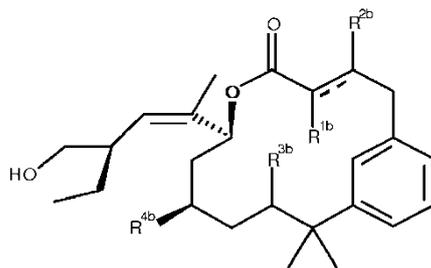
(lg)

10 en donde R^{1b} , R^{2b} , R^{3b} y R^{4b} tienen el mismo significado según se definió en la reivindicación 2, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos.

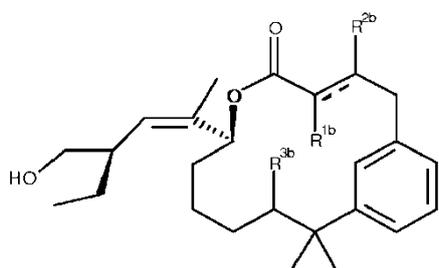
6. El compuesto según la reivindicación 3, que tiene la Fórmula estructural lh, li o lj,



(lh)



(li)



(lj)

5 en donde R^{1b}, R^{2b}, R^{3b} y R^{4b} tienen el mismo significado según se definió en la reivindicación 2, y los estereoisómeros, tautómeros, racematos, sales, hidratos o solvatos de estos.

7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^{3b} y R^{4b} tienen una relación antiestereo.

10 8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^{1b} y R^{2b} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxilo, -NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, preferiblemente R^{1b} y R^{2b} son ambos hidrógeno, hidroxilo, halógeno o metoxi, o

en donde R^{1b} es hidroxilo y R^{2b} es metoxi o viceversa, o

en donde R^{1b} es halógeno y R^{2b} es metoxi o viceversa, o

en donde R^{1b} es halógeno y R^{2b} es hidroxilo o viceversa, o

15 en donde R^{1b} y R^{2b} son halógeno, o

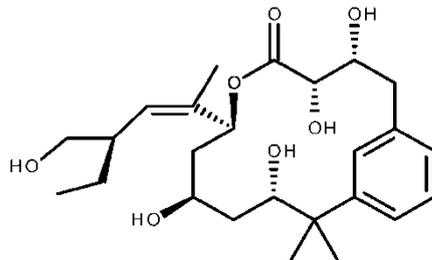
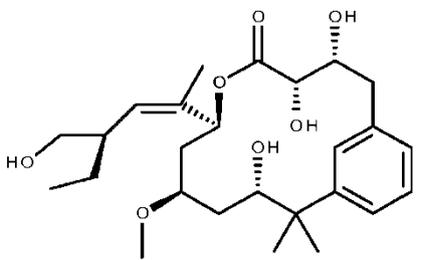
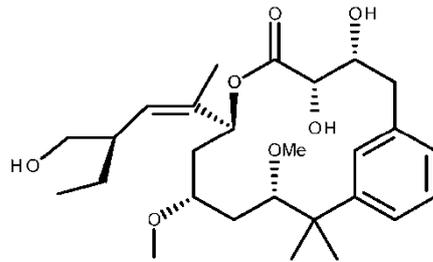
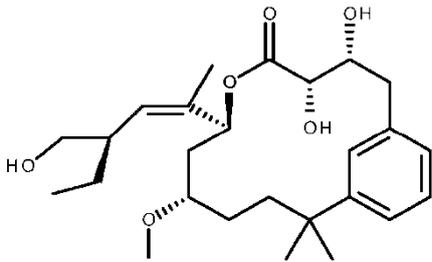
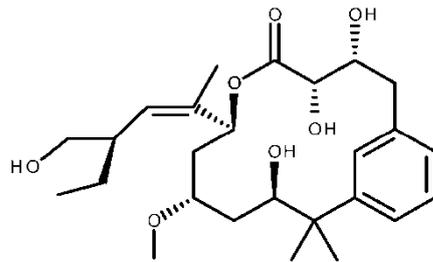
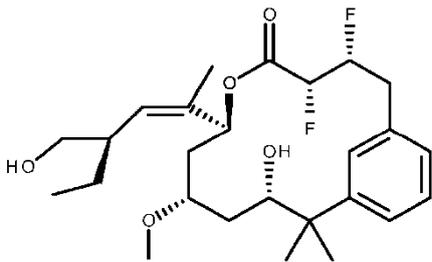
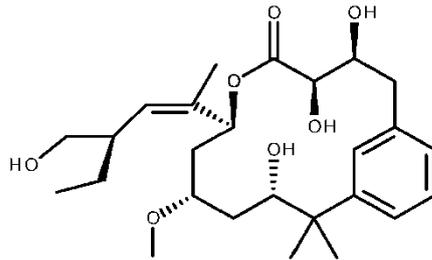
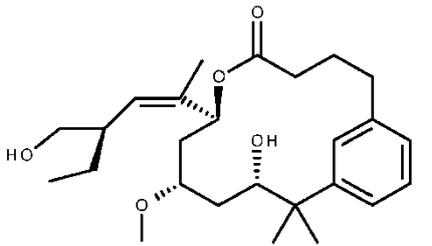
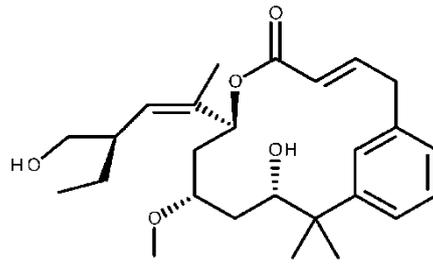
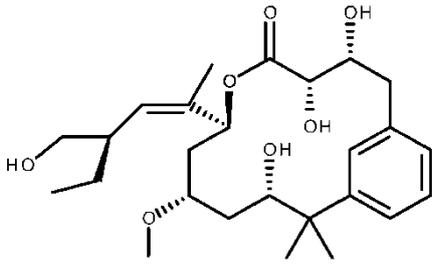
en donde R^{1b} y R^{2b} son metoxi, o

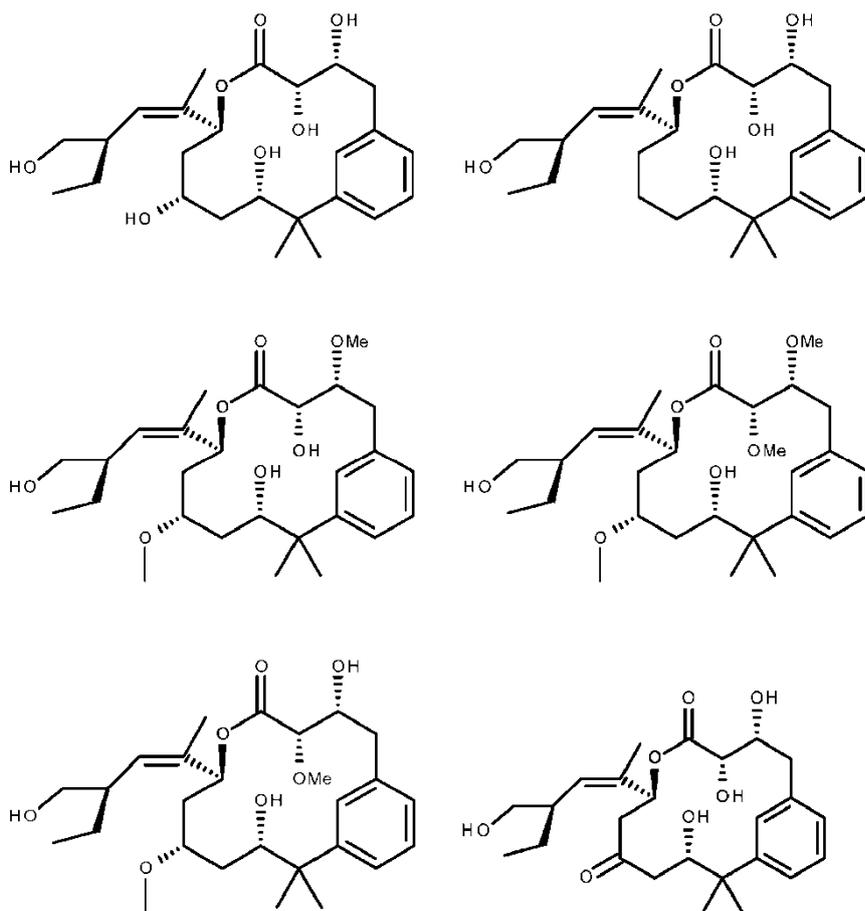
en donde R^{1b} y R^{2b} son hidroxilo.

9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^{3b} se selecciona de hidrógeno, hidroxilo, -NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, o en donde R^{3b} es hidroxilo, metoxi o halógeno.

20 10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^{4b} se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, -NR¹⁰R¹¹, halógeno, alquilo de C₁₋₆ y alcoxi de C₁₋₆, o en donde R^{4b} es hidroxilo, metoxi o halógeno.

11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que tiene una de las siguientes fórmulas estructurales:





12. Una composición que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 11 y un excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente comprende un ingrediente farmacéuticamente activo adicional.

5 13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la composición según la reivindicación 10, para su uso como medicamento.

14. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, o la composición según la reivindicación 12, para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con la estabilidad de los microtúbulos, o para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

10 15. Un proceso para producir un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende las etapas de:

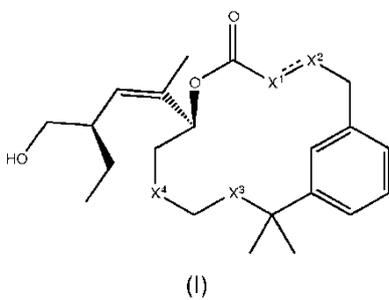
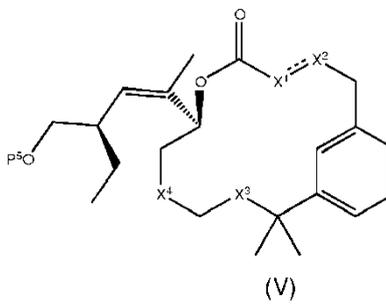
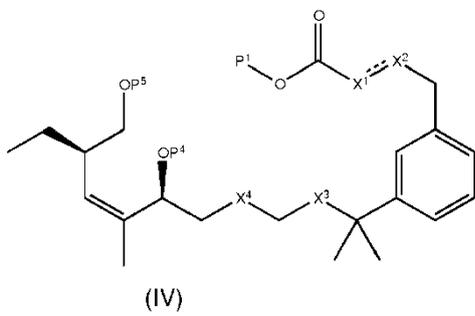
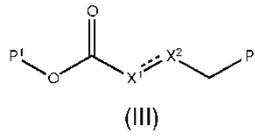
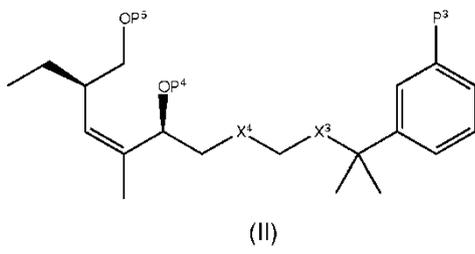
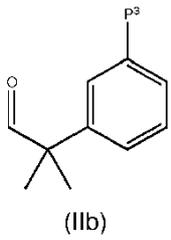
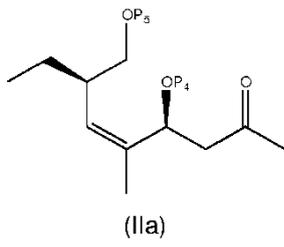
(a) hacer reaccionar una metil cetona que tiene la Fórmula estructural IIa con un aldehído que tiene la Fórmula estructural IIb, a través de acoplamiento aldólico, en donde P^4 y P^5 son grupos protectores, y ejecutar las interconversiones de grupos funcionales adecuadas para obtener así un compuesto que tiene la Fórmula estructural II;

15 (b) proteger los grupos funcionales en las posiciones X^3 y X^4 en el compuesto de Fórmula II, según sea necesario;

(c) hacer reaccionar el compuesto de Fórmula II con un compuesto de Fórmula III en presencia de un catalizador adecuado para producir un compuesto de fórmula (IV),

20 (d) retirar los grupos protectores P^1 y P^4 en el compuesto resultante y esterificar el COOH desprotegido con el grupo OH de C_{15} , ejecutar las interconversiones de grupos funcionales adecuadas para obtener así la lactona que tiene la Fórmula estructural V; y

(e) desproteger P^5 en el compuesto que tiene la Fórmula estructural V y desproteger cualquiera de los grupos X^1 , X^2 , X^3 o X^4 posiblemente protegidos, si es necesario después de ejecutar interconversiones de grupos funcionales adecuadas adicionales, para obtener así un compuesto que tiene la Fórmula estructural I:



en donde

- P¹ es hidrógeno o un grupo protector carboxilo, preferiblemente un alquilo opcionalmente sustituido, más preferiblemente, metilo;

- P² se selecciona de halógeno, pseudohalógeno, CF₃SO₃, OAc, preferiblemente P² es bromo, y simultáneamente, P³ es una tralquiltina, preferiblemente, trimetiltina o tri-n-butiltina o P³ es un ácido borónico o un éster borónico;

o, alternativamente, en donde

5 - P² es una tralquiltina, preferiblemente, trimetiltina o tri-n-butiltina, o P³ es un ácido borónico o un éster borónico, y simultáneamente, P³ se selecciona de halógeno, pseudohalógeno, CF₃SO₃ y OAc, preferiblemente P³ es bromo;

- P⁴ se selecciona de un grupo protector elegido ortogonalmente, preferiblemente 4-OMe-Bn;

- P⁵ es un grupo protector que se puede retirar ortogonalmente, preferiblemente seleccionado de: TBS y MEM;

- el catalizador adecuado es un metal de transición con ligandos, preferiblemente Pd₂(dba)₃.CHCl₃; y

10 - X¹, X², X³ y X⁴ tienen el mismo significado que se definió en la reivindicación 1, y en donde, si están presentes, sus grupos funcionales se protegen de forma adecuada en las etapas (a) y (b), se interconvierten funcionalmente, según sea necesario, y se desprotegen en consecuencia en la etapa (e).

Fig. 1

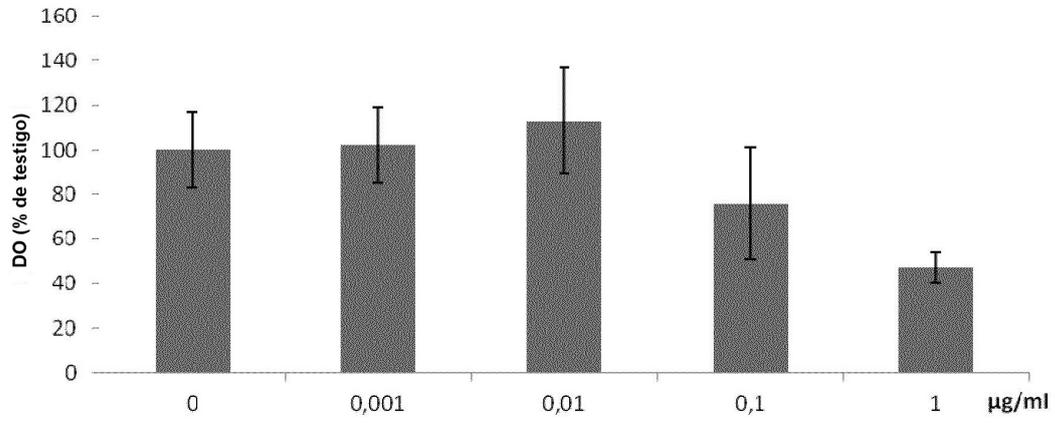


Fig. 2

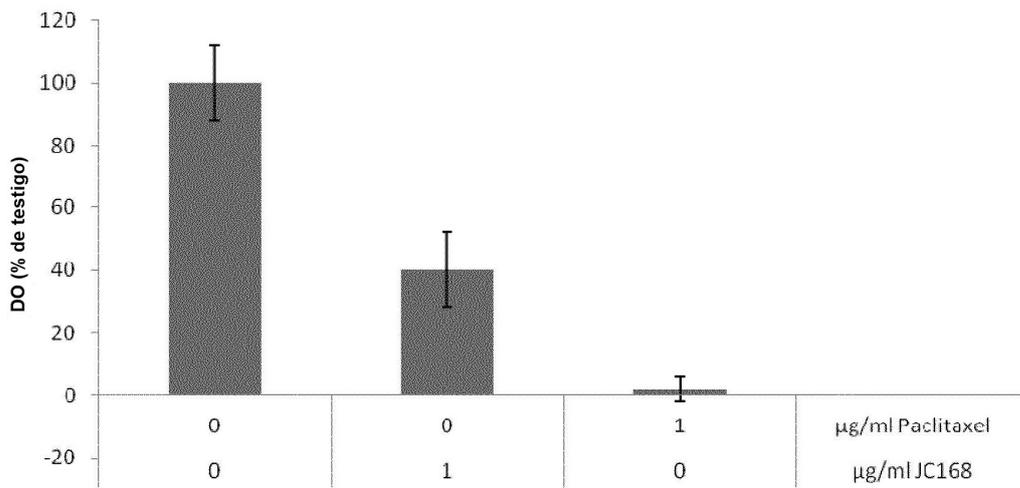


Fig. 3

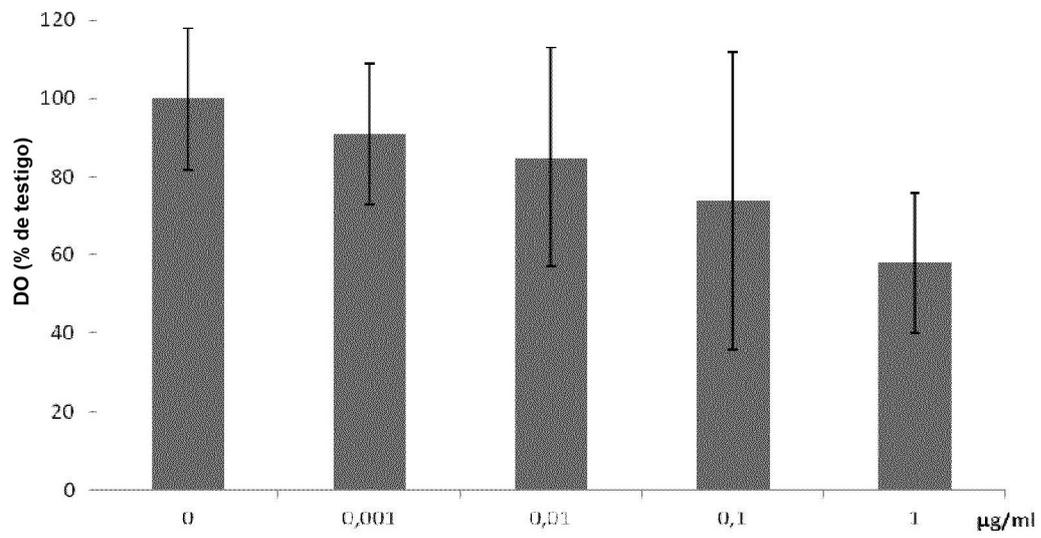


Fig. 4

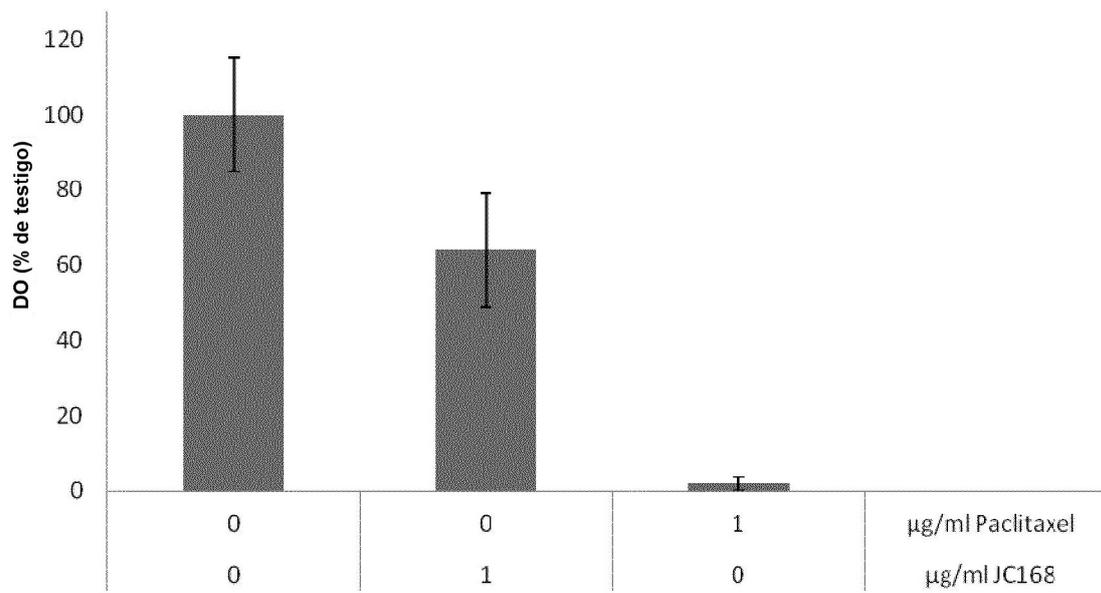


Fig. 5

A

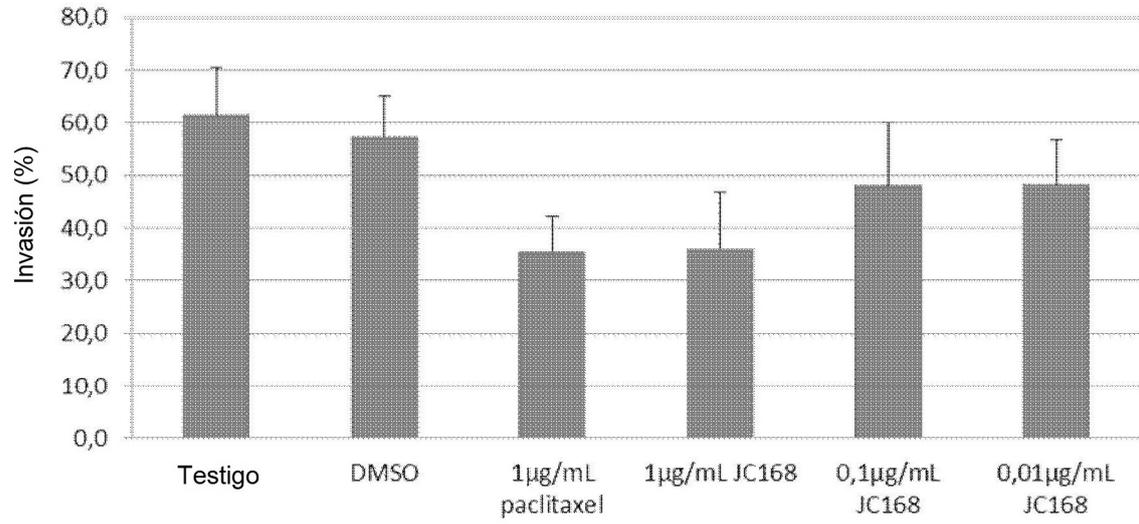
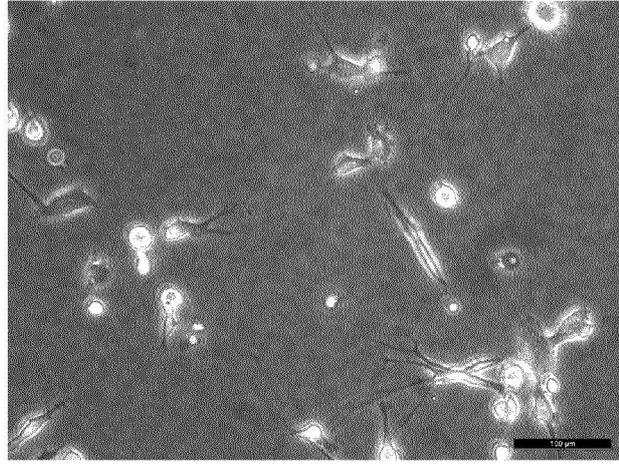
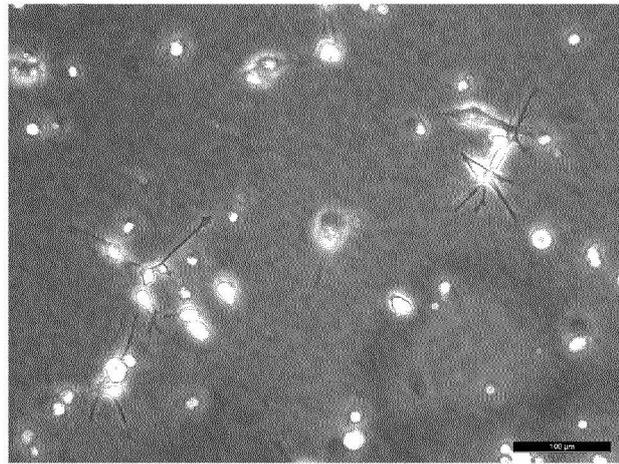


Fig. 5

B



C



D

