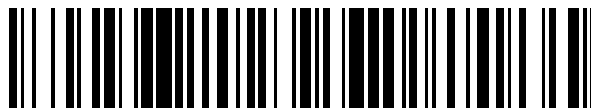


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 549**

21 Número de solicitud: 201631261

51 Int. Cl.:

C07D 493/08 (2006.01)

A61K 31/35 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

28.09.2016

43 Fecha de publicación de la solicitud:

02.04.2018

71 Solicitantes:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (30.0%)
C/ Serrano, 117
28006 Madrid ES y
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA (70.0%)**

72 Inventor/es:

**LÓPEZ GARCÍA, Fernando José;
MASCAREÑAS CID, José Luis;
GONZÁLEZ, Ronald Nelson;
GULÍAS COSTA, Moises y
LEARTE AYMAMÍ, Soraya**

74 Agente/Representante:

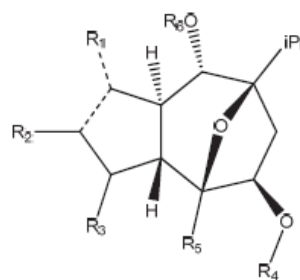
PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **PROCEDIMIENTO DE PREPARACIÓN DE (-)-ENGLERINA A, ANÁLOGOS E INTERMEDIOS**

57 Resumen:

Procedimiento de preparación de (-)-englerina A, análogos e intermedios.

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del compuesto (-)-englerina A y de compuestos análogos del mismo de fórmula III, donde los grupos R_1 - R_6 tienen el significado descrito en la descripción. Asimismo, la presente invención se refiere a los compuestos análogos mencionados y a su uso en el tratamiento del cáncer, así como a los intermedios de reacción.



III

Procedimiento de preparación de (-)-englerina A, análogos e intermedios**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención del compuesto (-)-englerina A y de compuestos análogos del mismo. Asimismo, la presente invención se refiere a los compuestos análogos mencionados y a su uso en el tratamiento del cáncer, así como a los intermedios de reacción.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

A lo largo de los últimos años, el sesquiterpeno (-)-englerina A (EA, figura 1) ha atraído la atención de los químicos, biólogos y físicos por su potente y actividad selectiva como inhibidor del crecimiento de las células cancerígenas renales (GI de 20 nM) (ver R. Ratnayake, D. Covell, T. T. Ransom, K. R. Gustafson, J. A. Beutler, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 57).

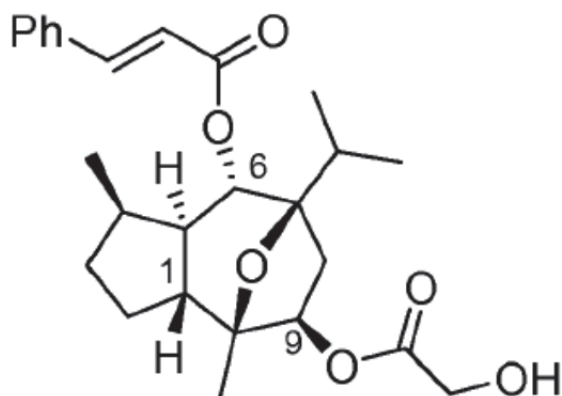


Figura 1

20 Desde el aislamiento del compuesto EA en 2009 (ver referencia anterior) se han descrito diferentes síntesis formales y totales.

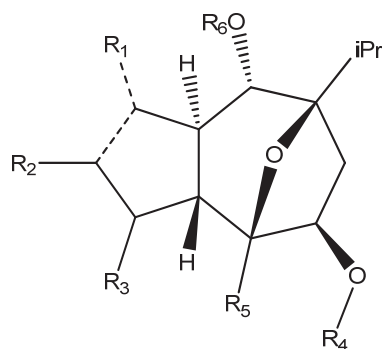
WO 2009/088854 describe el aislamiento de Englerin A y Englerin B mediante extracción y purificación por HPLC. Este documento también describe una ruta hemisintética para la preparación de varios derivados del grupo éster del compuesto natural a partir de cinamoilo.

Willot ha descrito una síntesis total de (+)-englerina A a partir del monoterpeno trans, cis-nepelactona (ver M. Willot et al. *Angewandte Chemie. International Edition*, 2009, vol. 48, pp. 9105-9108).

- 5 Por otro lado, Echavarren ha descrito la síntesis de (-)-englerina A mediante una epoxidación asimétrica de Sharpless a partir de geraniol (Echavarren et al WO 2011/120886). En esta síntesis se emplea una cicloisomerización de cetoeninos catalizada por oro para obtener el bicarbociclo de EA de forma directa.
- 10 Esta y otras síntesis tienen el inconveniente de que para generar los centros resultantes de la fusión de los anillos con la estereoquímica correcta se han de llevar a cabo isomerizaciones que implican la destrucción y generación de estereocentros y la necesidad de separar isómeros.
- 15 Además, las síntesis que se han descrito hasta la fecha cuentan con numerosos inconvenientes. Algunas de ellas son largas (más de 20 etapas sintéticas) y en consecuencia presentan rendimientos globales bajos. Otras, a pesar de ser más cortas tienen igualmente rendimientos globales bajos o no constituyen un método eficiente para sintetizar análogos estructurales de la englerina A ya que parten de
- 20 productos naturales quirales a partir de los que se elabora la (-) englerina. Particularmente, ninguna de las síntesis descritas hasta la fecha permite obtener una amplia gama de derivados de EA con distintas modificaciones en el anillo de cinco miembros.
- 25 Por tanto, sería deseable disponer de un procedimiento de preparación de EA que permita superar esas limitaciones.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

- 30 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I:



I

donde:

- 5 cada ---- independientemente representa un enlace sencillo o doble con la condición de que ambas ---- no representan un enlace doble simultáneamente;
- R_1 representa H, OH, $-OP_1$, $=O$, $-CN$, halógeno, $-NR_7R_7$, $-N_3$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o Cy_1 ;
- cada R_2 y R_3 independientemente representan H o C_{1-6} alquilo;
- R_4 representa H o P_2 ;
- 10 R_5 representa C_{1-6} alquilo;
- R_6 representa Cy_2-C_{1-6} alquil-CO-, Cy_2-C_{2-6} alquenil-CO-, Cy_2-C_{1-6} o Cy_2OCO- , donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los grupos R_6 están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-OH$;
- cada R_7 independientemente representa H, C_{1-6} alquilo o bien dos grupos R_7 sobre un
- 15 átomo de N se unen para formar un grupo Cy_3 ; y
- cada Cy_1 y Cy_2 independientemente representan un anillo aromático carbocíclico de 6 a 10 miembros o bien cada Cy_1 y Cy_2 independientemente representan un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde cada Cy_1 y Cy_2 independientemente está unidos al
- 20 resto de la molécula a través de cualquier átomo de N o C disponible, y donde cada Cy_1 y Cy_2 independientemente está opcionalmente sustituidos por uno o más grupos halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo o halo- C_{1-6} alquilo;
- Cy_3 representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N, donde Cy_3 está unido al resto de la molécula a través del átomo de N del
- 25 grupo $-NR_7R_7$ y donde Cy_3 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_8 ;
- cada R_8 independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo o Cy_2 ;
- cada P_1 y P_2 independientemente representan $-Si(R_9)_3$, metoximetilo (MOM), tetrahidropiranilo (THP), bencilo (Bn), $-COR_{10}$, $-COCy_1$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2Cy_1$,

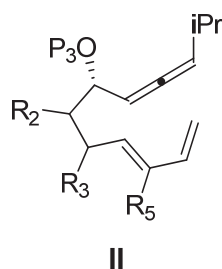
benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter o para-metoxibencilo (PMB);

cada R_9 independientemente representa fenilo o C_{1-6} alquilo,

R_{10} representa C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, $-CH_2OH$, $-CH_2OC_{1-6}$ alquilo o $-CH_2OP_1$; y

5 R_{11} representa C_{1-6} alquilo o halo- C_{1-6} alquilo,

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula II y un catalizador de $PtCl_2$ y $P(C_6F_5)_3$:



10 donde:

P_3 representa $-Si(R_9)_3$, metoximetilo (MOM), tetrahidropirano (THP), bencilo (Bn), $-COR_{10}$, $-COCy_1$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2Cy$ o para-metoxibencilo (PMB); y

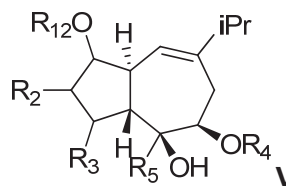
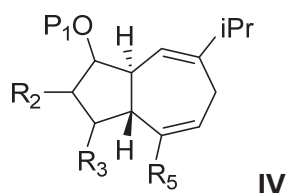
Cy_1 , R_2 , R_3 y R_5 R_9 y R_{10} tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

15 En otra realización la invención se refiere al procedimiento definido anteriormente, donde P_3 se selecciona de *tert*-butildimetilsililo (TBS), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsilil (TIPS), y preferiblemente donde P_3 representa *tert*-butildimetilsililo (TBS).

20 En otra realización la invención se refiere al procedimiento definido anteriormente, donde la relación molar entre $PtCl_2$ y $P(C_6F_5)_3$ es de entre 2:1 y 1:2, y preferiblemente es 1:1.

25 En otra realización la invención se refiere al procedimiento definido anteriormente, donde la relación molar entre el compuesto de fórmula II, $PtCl_2$ y $P(C_6F_5)_3$ es de entre 100: 1:1 y 10: 1:1 respectivamente, y preferiblemente de 20:1:1 respectivamente.

30 En otra realización la invención se refiere al procedimiento definido anteriormente, que además comprende la etapa de dihidroxilación de un compuesto de fórmula IV, y opcionalmente reacciones de protección y/o desprotección, para la obtención de un compuesto de fórmula V:



donde:

R₁₂ representa hidrógeno o P₁, y

P₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

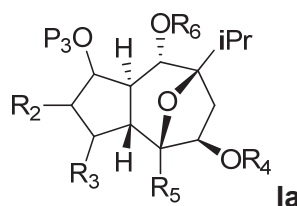
5

En otra realización la invención se refiere a procedimiento definido anteriormente, que además comprende las etapas:

a) epoxidación de un compuesto de fórmula **V**; y

b) transanulación, y opcionalmente protección y/o desprotección, para la obtención de un compuesto de fórmula **Ia**.

10

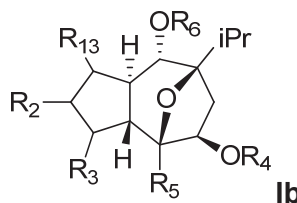


donde P₃, R₂-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

En otra realización la invención se refiere al procedimiento definido anteriormente, que además comprende una reacción adicional seleccionada de entre las siguientes:

15

a) reacción de un compuesto de fórmula **Ia** con un compuesto de fórmula (R₁₃)₂CuM para obtener un compuesto de fórmula **Ib**:



20

donde:

R₂-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I;

R₁₃ representa halógeno, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo o Cy₁;

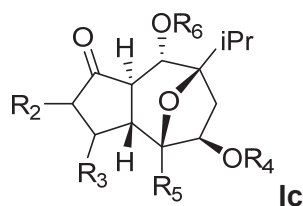
M representa Li o MgX; y

X representa halógeno, -OSO₂R₁₁ o -CN; y

25

R₁₁ tiene el significado descrito para un compuesto de fórmula I; o

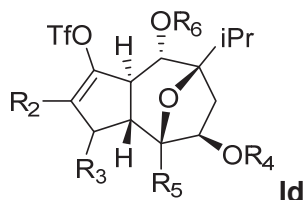
b) oxidación de un compuesto de fórmula **la**, para obtener un compuesto de fórmula **lc**,



donde R₂-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula **I**; y

5

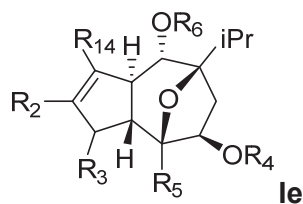
opcionalmente, reacción con una base y un agente triflante para la obtención de un compuesto de fórmula **ld**:



donde R₂-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula **I**; y

10

opcionalmente, reacción de un compuesto de fórmula **ld** de “cross-coupling” de Suzuki, preferiblemente con un compuesto organometálico de fórmula R₁₄B(OH)₂, mediante catálisis por un complejo de Pd o Ni, para obtener un compuesto de fórmula **le**,



15

donde R₂-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula **I**; y

R₁₄ representa C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino o Cy₁; o

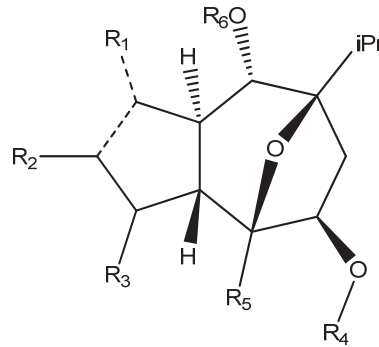
20

c) reacción de un compuesto de fórmula **la** con un cianuro para obtener un compuesto de fórmula **I** donde R₁ representa un grupo ciano; o

d) reacción de un compuesto de fórmula **la** con una azida, para obtener el compuesto de fórmula **I** donde R₁ representa azida; o

e) fluoración de un compuesto de fórmula **Ia**, para obtener el compuesto de fórmula **I**, donde R_1 representa flúor.

Otro aspecto de la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**:



5

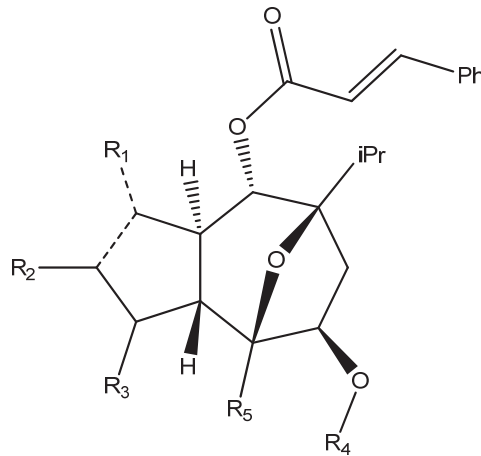
III

donde:

R_1 representa -OH, $-OP_1$, =O, -CN, halógeno, $-NR_7R_7$, $-N_3$, $-C_{2-6}$ alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o Cy_1 ; y

10 R_2 a R_7 , Cy_1 , y ---- tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula **I**.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, que es un compuesto de fórmula **IIIa**:



15

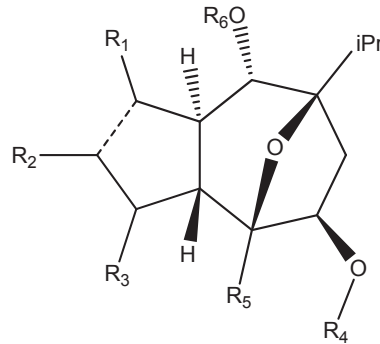
IIIa

donde R_1 a R_5 y ---- tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula **III**.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde cada ---- representa un enlace sencillo.

20

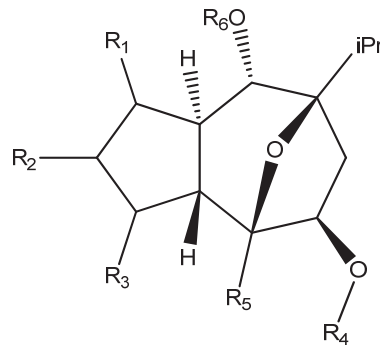
En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, que es un compuesto de fórmula IIIb:



IIIb

5 donde ----, R₁-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula III.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, que es un compuesto de fórmula IIIc:

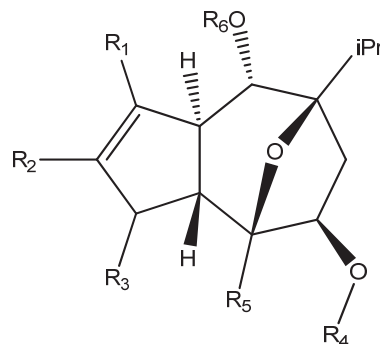


IIIc

10

donde R₁-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula III.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, que es un compuesto de fórmula IIId:

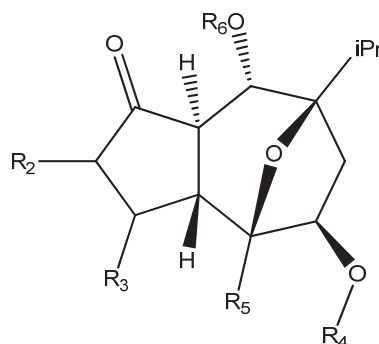


III d

15

donde R₁-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula III.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, que es un compuesto de fórmula **IIIe**:



5

IIIe

donde R₂-R₆ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula **III**.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde:

10 cada ---- representa un enlace sencillo; y

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde cada R₂ y R₃ representan H.

15

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde:

cada ---- representa un enlace sencillo;

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs; y

cada R₂ y R₃ representan H.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde R₄ representa P₂.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde R₄ representa -COCH₂OH.

25

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **III**, donde:

cada ---- representa un enlace sencillo;

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs;

30 cada R₂ y R₃ representan H; y

R₄ representa P₂, y preferiblemente R₄ representa –COCH₂OH.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

R₄ representa P₂; y

5 P₂ representa -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁, -SO₂Cy₁, benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter o para-metoxibencilo (PMB), preferiblemente -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁, -SO₂Cy₁ o para-metoxibencilo (PMB), más preferiblemente -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁ o -SO₂Cy₁, aún más preferiblemente -COR₁₀ o -COCy₁, y todavía más preferiblemente -COR₁₀.

10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

R₄ representa P₂; y

P₂ representa -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁, -SO₂Cy₁, benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter o para-metoxibencilo (PMB),
15 preferiblemente -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁, -SO₂Cy₁ o para-metoxibencilo (PMB), más preferiblemente -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁ o -SO₂Cy₁, aún más preferiblemente -COR₁₀ o -COCy₁, y todavía más preferiblemente -COR₁₀; y

R₁₀ representa -CH₂OH, -CH₂OC₁₋₆ alquilo o -CH₂OP₁, y preferiblemente -CH₂OH.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde R₅ representa metilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada ---- representa un enlace sencillo;

25

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs; y

R₅ representa metilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada R₂ y R₃ representan H; y

30

R₅ representa metilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

R₄ representa P₂, y preferiblemente R₄ representa –COCH₂OH; y

R₅ representa metilo.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada ---- representa un enlace sencillo;

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs;

cada R₂ y R₃ representan H; y

R₅ representa metilo.

5

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada ---- representa un enlace sencillo;

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs;

cada R₂ y R₃ representan H;

10 R₄ representa P₂, y preferiblemente R₄ representa -COCH₂OH; y

R₅ representa metilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde R₆ representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxicarbonilo, N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno de los grupos R₆ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁₋₆ alquilo, -OC₁₋₆ alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los grupos R₆ están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o -OH.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada ---- representa un enlace sencillo;

R₁ representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, -N₃, =O o -OTs; y

R₆ representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxicarbonilo,

25 N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno de los grupos R₆ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁₋₆ alquilo, -OC₁₋₆ alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los grupos R₆ están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o -OH.

30

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada R₂ y R₃ representan H; y

R₆ representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxicarbonilo, N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno

35 de los grupos R₆ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁₋₆ alquilo, -OC₁₋₆ alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los

grupos R_6 están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-OH$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

5 R_4 representa P_2 , y preferiblemente R_4 representa $-COCH_2OH$;

R_5 representa metilo; y

R_6 representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxicarbonilo, N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno de los grupos R_6 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, -
10 OC_{1-6} alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los grupos R_6 están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-OH$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

15 R_5 representa metilo; y

R_6 representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxicarbonilo, N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno de los grupos R_6 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, -
20 OC_{1-6} alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los grupos R_6 están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-OH$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

cada ---- representan un enlace sencillo;

25 R_1 representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, $-N_3$, $=O$ o $-Ots$;

cada R_2 y R_3 representan H;

R_4 representa P_2 , y preferiblemente R_4 representa $-COCH_2OH$;

R_5 representa metilo; y

R_6 representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxicarbonilo, N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno de los grupos R_6 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, -
30 OC_{1-6} alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alquenilo de cada uno de los grupos R_6 están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-OH$.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde cada R_7 independientemente representa H o C_{1-6} alquilo.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

- 5 R_1 representa $-NR_7R_7$;
 dos grupos R_7 sobre un átomo de N se unen para formar un grupo Cy_3 .

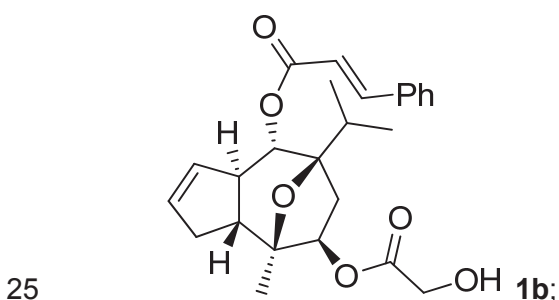
En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde:

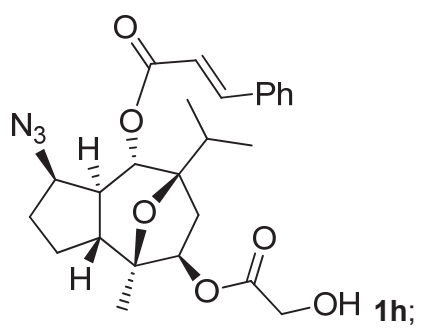
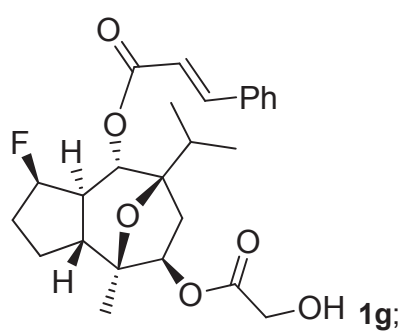
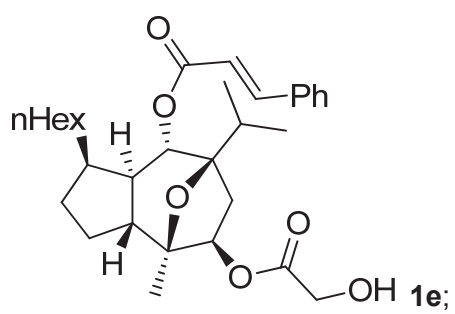
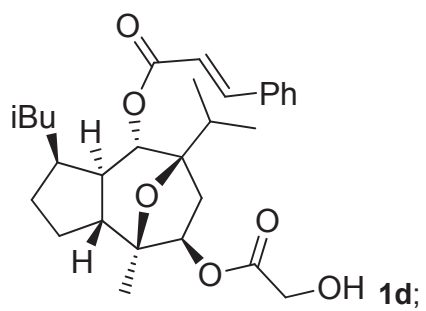
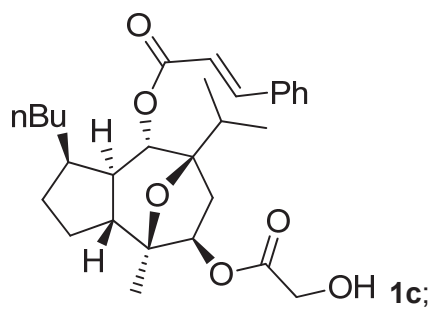
- 10 R_1 representa $-NR_7R_7$;
 dos grupos R_7 sobre un átomo de N se unen para formar un grupo Cy_3 ; y
 Cy_3 representa triazol.

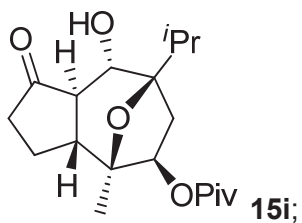
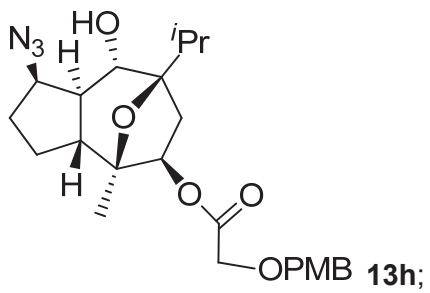
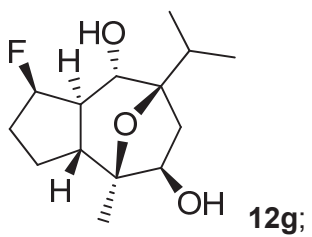
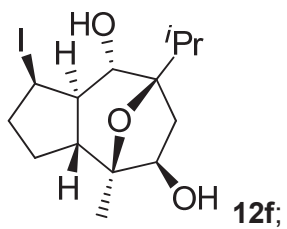
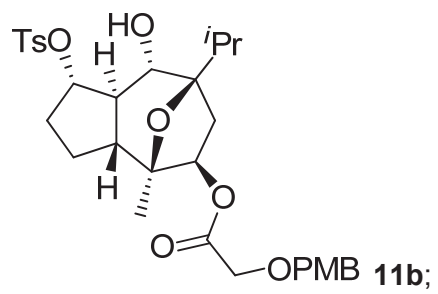
En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde R_{10} representa $-CH_2OH$.

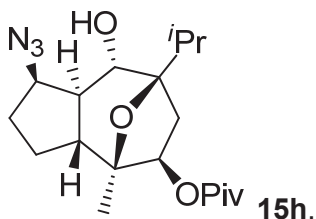
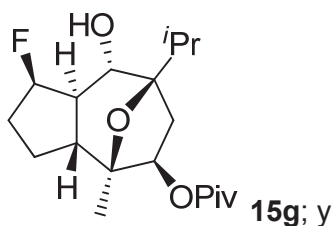
- 15 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III, donde Cy_1 representa un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N, donde Cy_1 está unido al resto de la molécula a través del átomo de N del grupo $-NR_7R_7$ y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_8 , y preferiblemente
 20 donde Cy_1 representa un anillo de triazol.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula III seleccionado de:









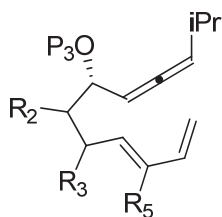
5 Otro aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula III y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento.

Otro aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula III o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y VIH, y preferiblemente para el tratamiento del cáncer renal.

15

Otro aspecto de la presente invención se refiere al compuesto de fórmula II:



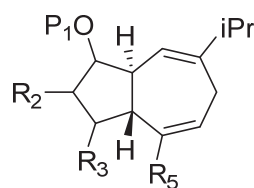
II

20 donde:

P₃ representa -Si(R₉)₃, metoximetilo (MOM), tetrahidropiranilo (THP), bencilo (Bn), -COR₁₀, -COCy₁, -SO₂R₁₁, -SO₂Cy o para-metoxibencilo (PMB); y

Cy₁, R₂, R₃ y R₅ R₉ y R₁₀ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

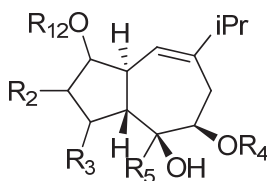
25 Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula IV:



IV

donde P₁, R₁, R₃ y R₅ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

5 Otro aspecto de la invención se refiere al compuesto de fórmula V:



V

donde:

R₁₂ representa hidrógeno o P₁, y

10 P₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

A lo largo de la invención el término C₁₋₆ alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 6 átomos de C e incluye, entre otros, los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo, pentilo, isopentilo y n-hexilo.

Análogamente, el término C₂₋₆ alquilo, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono e incluye, entre otros, los grupos etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y n-hexilo.

Un grupo C₂₋₆ alquenilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de C, y que además contiene uno o más dobles enlaces, preferiblemente uno o dos dobles enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1,3-butadienilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 2,4-pentadienilo y 1-hexenilo.

Un grupo C₂₋₆ alquinilo significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de C, y que además contiene uno o más dobles enlaces, preferiblemente uno o dos triples enlaces. Ejemplos incluyen los grupos etinilo, 1-

propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1,3-butadiinilo, 1-pentinilo, 3-pentinilo, 2,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo y 2,4-hexadiinilo.

Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

5

Un grupo “halo C₁₋₆ alquilo”, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo resultante de la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno de un grupo C₁₋₆ alquilo por uno o más átomos de halógeno (es decir, fluoro, cloro, bromo o yodo), que pueden ser iguales o diferentes. Ejemplos incluyen, entre otros, los grupos trifluorometilo, fluorometilo, 1-cloroetilo, 2-cloroetilo, 1-fluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-bromoetilo, 2-yodoetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3-cloropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoropropilo, 4-fluorobutilo y nonafluorobutilo

10

15

Cada Cy₁ y Cy₂ independientemente representan un anillo aromático carbocíclico de 6 a 10 miembros o bien Cy₁ y Cy₂ independientemente representan un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde cada Cy₁ y Cy₂ independientemente está unido al resto de la molécula a través de cualquier átomo de N o C disponible, y donde cada Cy₁ y Cy₂ independientemente está opcionalmente sustituidos por uno o más grupos -C₁₋₆ alquilo o -OC₁₋₆ alquilo o halo-C₁₋₆ alquilo. Ejemplos incluyen entre otros fenilo, naftilo, piridilo, pirazolilo, triazolilo, pirimidilo,, isoxazolilo, indolilo imidazoilo y tiazolilo.

20

25

Cy₃ representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N, donde Cy₃ está unido al resto de la molécula a través del átomo de N del grupo -NR₇R₇ y donde Cy₃ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R₈; y cada R₈ independientemente representa hidrógeno, C₁₋₆ alquilo o Cy₂. Ejemplos de Cy₃ incluyen entre otros, triazol, pirrolilo y piridinilo.

30

“-OC₁₋₆ alquilo” y “-OCy₁”, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo C₁₋₆ alquilo por un grupo alcoxilo o cicloxilo donde la parte C₁₋₆ alquilo y Cy₁ tienen el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi, *terc*-butoxi y fenoxi

35

“-SO₂Cy₁”, como grupo o parte de un grupo, significa un grupo resultante de la sustitución de un átomo de hidrógeno de un grupo Cy₁ por un grupo -SO₂-, donde la parte Cy₁ tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen entre otros fenilsulfonilo, *para*-tolylsulfonilo, naftilsulfonilo y piridilsulfonilo.

5

Cuando en las definiciones usadas a lo largo de la presente descripción para grupos cíclicos los ejemplos especificados se refieren a un radical de un anillo en términos generales, por ejemplo triazol, se incluyen todas las posiciones de unión posibles.

10

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser

15

iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible. Cuando en una definición de un sustituyente aparecen dos o más grupos con la misma numeración (por ejemplo -NR₇R₇), esto no significa que tengan que ser idénticos. Cada uno de ellos se selecciona independientemente de la lista de posibles

20

significados dada para dicho grupo, y por tanto pueden ser iguales o diferentes. En la presente invención el “compuesto organometálico” de fórmula “(R₁₃)₂CuM” (donde R₁₃ significa C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alqueno y C₂₋₆ alquino o Cy₁, tal y como se ha definido anteriormente, M significa Li o MgX, y donde X significa halógeno, -OSO₂R₁₁ o -CN, donde R₁₁ representa C₁₋₆ alquilo o halo-C₁₋₆ alquilo,). Donde dicho compuesto organometálico se obtiene mediante la reacción del compuesto organolítico de fórmula R₁₃Li o de un reactivo de Grignard de fórmula R₁₃MgX, con una sal de Cu(I) (tal como CuCl, CuF, CuBr, CuBr·SMe₂, CuI, CuCN, CuOTf) en una proporción de R₁₃Li o R₁₃MgX/ Cu(I) de entre 1:1 y 2:1, preferiblemente de 2:1.

30

“Agente triflante” se refiere a un compuesto tal como TfCl, NPhTf₂ o Tf₂O, donde Tf representa el grupo CF₃SO₂-.

35

En la presente invención grupo protector se refiere a un grupo que bloquea la funcionalidad de un grupo orgánico y que puede ser eliminado mediante unas condiciones controladas. Los grupos protectores, sus reactividades relativas y las

- condiciones bajo las cuales permanecen inertes son conocidos por una persona con conocimientos en la materia. Un grupo protector de un hidroxilo (OH) es un grupo que bloquea la función OH para futuras reacciones y que puede ser eliminado de manera controlada. Los grupos protectores de hidroxilos son bien conocidos en el estado de la técnica de la síntesis orgánica, si bien algunos ejemplos representativos son silil éteres (tales como *tert*-butildimetilsililo (TBS), trimetilsililo (TMS), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsilil (TIPS), tetrahidropirano (THP), bencilo (Bn), para-metoxibencilo (PMB), metoximetilo (MOM), acetilo (Ac), pivaloilo (Piv), benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter, metanosulfonilo (Ms), benzoato, p-nitrobenzoato, para-toluensulfonilo (Ts) y trifluorometanosulfonilo (Tf). Ejemplos adicionales de grupos protectores de hidroxilos se pueden encontrar en el libro Greene and Wuts' "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 4th Ed., 2007.
- 15 A lo largo de la presente descripción, las expresiones "tratamiento" de una enfermedad, "tratar" una enfermedad u otras expresiones gramaticalmente relacionadas se refieren tanto a tratamiento curativo como tratamiento paliativo o tratamiento profiláctico de dicha enfermedad.
- 20 Los compuestos de la presente invención contienen uno o más nitrógenos básicos y podrían por tanto formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar también sales con bases. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc.; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.
- 30
- 35 No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se

entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Las sales de un compuesto de fórmula I-III pueden obtenerse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o bien pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula I-III con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I-III se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula I-III por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

Los compuestos de fórmula I-III y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I-III quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I-III o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

Los compuestos de fórmula I-III pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas físicas de los compuestos de fórmula I-III, incluyendo todas sus formas polimórficas (“polimorfos”), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula I-III. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quien tome dicha composición.

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo oral, parenteral, nasal, ocular, rectal y tópica.

Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así

conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol, polietilenglicoles (macrogoles) y propilenglicol. Dichas composiciones pueden también contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilenglicol, polietilenglicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o en una base hidrófila como polietilenglicoles (macrogol).

Los compuestos de la invención pueden también ser formulados para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Las formulaciones incluyen cremas, lociones, geles,

polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

5 Para la administración nasal o por inhalación, el compuesto puede presentarse formulado en forma de aerosol de dónde es convenientemente liberado con el empleo de propelentes adecuados.

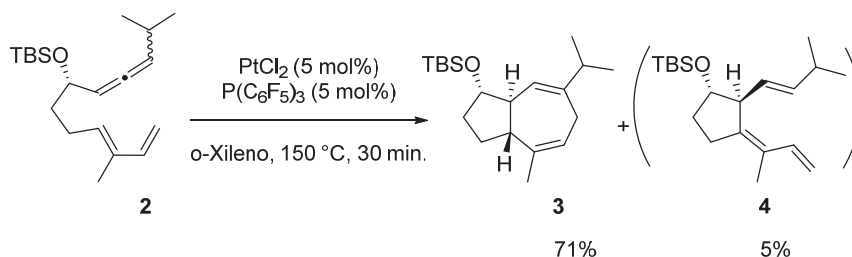
10 La dosificación y la frecuencia de las dosis variarán en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, la condición general y el peso del paciente, así como también del compuesto particular administrado y la vía de administración, entre otros factores. A título de ejemplo, un rango adecuado de dosificación oscila entre alrededor de 0,01 mg/Kg y alrededor de 100 mg/Kg por día, que pueden administrarse como dosis única o en varias tomas.

15 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se
20 pretende que sean limitativos de la presente invención.

EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los
25 inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

Ciclooaducto 3:



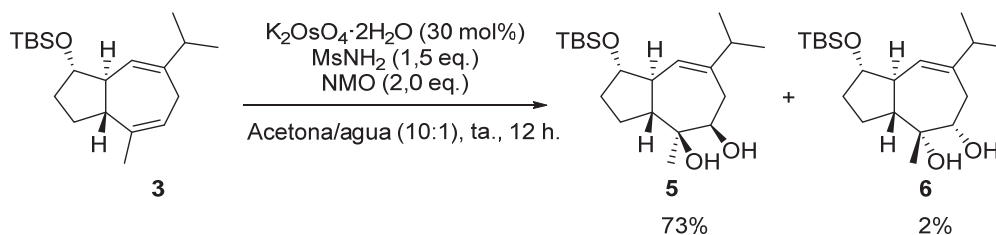
30 Una disolución del alenodieno **2** (2,0 g, 6,24 mmol, 1,0 eq.) en o-xileno (10 mL) fue adicionado sobre una suspensión de PtCl₂ (83,0 mg, 0,312 mmol, 5 mol%) tris(pentafluorofenil)fosfina (166 mg, 0,312 mmol, 5 mol%) en o-xileno (52 mL)

previamente calentada a 150 °C. La mezcla fue agitada durante 30 minutos y después de completarse la reacción, esta fue enfriada a temperatura ambiente y filtrada sobre Florisil® usando Et₂O como eluyente. El filtrado es concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂ 15-40 μm, 0,1 a 5% Et₂O/hexano) para dar el cicloaducto **3** (1,42 g, 71% de rendimiento) y el trieno **4** (100 mg, 5% de rendimiento).

Compuesto **3**: Aceite incoloro. $R_f = 0,41$ (1% Et₂O/hexano). $[\alpha]_D^{20,1} = -24,39$ (c 1,0 CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 5,50 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 5,36 (ddt, $J = 7,6$; 3,9 y 1,9 Hz, 1H), 3,97 (td, $J = 8,7$ y 6,0 Hz, 1H), 2,94 (d, $J = 17,2$ Hz, 1H), 2,52 – 2,42 (m, 2H), 2,22 – 2,09 (m, 2H), 1,94 (dtd, $J = 12,9$; 8,8 y 7,2 Hz, 1H), 1,87 – 1,79 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,61 – 1,56 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H), 0,98 (d, $J = 6,7$ Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,074 (s, 3H), 0,068 (s, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 147,45 (C), 139,14 (C), 123,39 (CH), 120,86 (CH), 79,26 (CH), 50,56 (CH), 44,02 (CH), 36,36 (CH), 32,40 (CH₂), 29,85 (CH₂), 27,79 (CH₂), 26,11 (CH₃), 23,10 (CH₃), 21,56 (CH₃), 21,30 (CH₃), 18,38 (C), -4,21 (CH₃), -4,35 (CH₃). **EMBR-EI** (m/z , I): 307 (M⁺, 6), 263 (100), 187 (39), 145 (75), 75 (98). **EMAR-EI** Calculado para C₂₀H₃₆OSi [M]⁺: 320,2535, encontrado 320,2541. El análisis por cromatografía de gases en ChiralDEX G-TA 30 m x 0,25 mm mostró un exceso enantiomérico de 99,1%.

Compuesto **4**: Aceite amarillo. $R_f = 0,50$ (1% Et₂O/hexano). $[\alpha]_D^{21,5} = +76,66$ (c 0,97 CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 6,66 (dd, $J = 17,3$ y 10,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 15,1$ y 6,9 Hz, 1H), 5,19 (dd, $J = 15,5$ y 6,9 Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 17,9$ Hz, 1H), 4,87 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,98 (q, $J = 3,7$ Hz, 1H), 3,19 (d, $J = 7,1$ Hz, 1H), 2,53 (dt, $J = 17,0$ y 8,3 Hz, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 1,85 – 1,80 (m, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,64 – 1,59 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 143,56 (C), 138,44 (CH), 137,22 (CH), 127,56 (CH), 126,77 (C), 109,71 (CH₂), 79,75 (CH), 54,74 (CH), 32,60 (CH₂), 31,06 (CH), 28,84 (CH₂), 25,89 (CH₃), 22,57 (CH₃), 18,17 (C), 14,45 (CH₃), -4,56 (CH₃), -4,59 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 321,26 [M+H]⁺, 261,18 y 247,16. **EMAR-ESI** Calculado para C₂₀H₃₇OSi [M+H]⁺: 321,2608, encontrado 321,2609.

Diol 5:

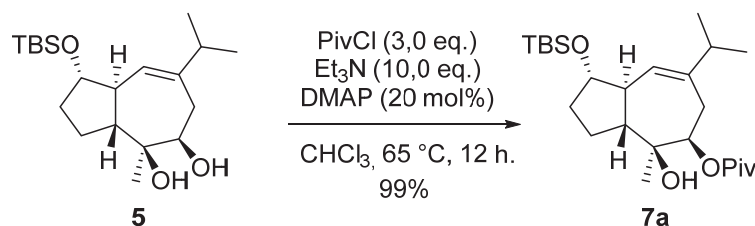


Una disolución del cicloaducto **3** (564 mg, 1,76 mmol, 1,0 eq.) y NMO (412 mg, 3,52 mmol, 2,0 eq.) en acetona (5 mL) fueron adicionadas sobre una disolución de $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (194 mg, 0,528 mmol, 30 mol%) y $MsNH_2$ (251 mg, 2,64 mmol, 1,5 eq.) en acetona (35 mL) y agua (4 mL) a temperatura ambiente. La mezcla fue agitada durante 12h, luego Na_2SO_3 (sat.) (20 mL) fue adicionado y agitado durante 30 min adicionales. La acetona de la mezcla fue concentrada a vacío y la fase acuosa extraída con EtOAc (3× 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con $NaCl$ (sat.), secadas sobre Na_2SO_4 y filtrado. El filtrado es concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2 , 10 a 50% EtOAc/hexano) para dar el diol **5** (455 mg, 73% de rendimiento) y el isómero **6** (12 mg, 2% de rendimiento).

Compuesto **5**: Espuma blanca. $R_f = 0,46$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{21,2} = +52,79$ (c 0,99 $CHCl_3$). 1H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 5,63 (dt, $J = 2,8$ y $1,3$ Hz, 1H), 3,84 (td, $J = 8,3$ y $6,5$ Hz, 1H), 3,58 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 2,48 (ddd, $J = 16,0$; $8,5$ y $1,6$ Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,25 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 2,23 – 2,18 (m, 1H), 2,02 – 1,94 (m, 1H), 1,93 – 1,77 (m, 3H), 1,68 (ddd, $J = 12,2$; $8,2$ y $4,1$ Hz, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,52 – 1,45 (m, 1H), 1,23 (s, 3H), 1,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 143,15 (C), 126,58 (CH), 79,81 (CH), 76,40 (C), 75,29 (CH), 48,83 (CH), 45,60 (CH), 37,28 (CH), 33,68 (CH_2), 33,19 (CH_2), 26,18 (CH_3), 22,11 (CH_2), 21,78 (CH_3), 21,61 (CH_3), 19,24 (CH_3), 18,42 (C), -4,02 (CH_3), -4,29 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 377,24 $[M+Na]^+$, 319,24 y 245,07. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{38}NaO_3Si$ $[M+Na]^+$: 377,2482, encontrado 377,2484.

Compuesto **6**: Espuma café claro. $R_f = 0,52$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{21,3} = -31,25$ (c 0,94 $CHCl_3$). 1H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5,58 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 3,89 – 3,74 (m, 1H), 3,32 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,71 (dd, $J = 15,0$ y $10,0$ Hz, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,32 (s, 1H), 2,20 (dt, $J = 13,2$ y $6,6$ Hz, 1H), 2,11 (t, $J = 3,3$ Hz, 1H), 1,98 – 1,75 (m, 2H), 1,67 (s, 1H), 1,64 – 1,57 (m, 2H), 1,50 – 1,42 (m, 1H), 1,20 (s, 3H), 1,00 (d, $J = 1,4$ Hz, 3H), 0,98 (s, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 143,65 (C), 126,79 (CH), 79,68 (CH), 75,35 (CH), 74,80 (C), 48,18 (CH), 46,31 (CH), 36,67 (CH), 34,39 (CH_2), 32,63 (CH_2), 26,02 (CH_3), 25,76 (CH_3), 22,08 (CH_2), 21,48 (CH_3), 21,09 (CH_3), 18,26 (C), -4,18 (CH_3), -4,44 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 377,24 $[M+Na]^+$, 319,24 y 205,16. **EMAR-ESI** Calculado para $C_{20}H_{38}NaO_3Si$ $[M+Na]^+$: 377,2482, encontrado 377,2481.

35 **Éster 7a:**



Et₃N (5,0 mL, 35,8 mmol, 10,0 eq.), cloruro de pivaloilo (1,32 mL, 10,74 mmol, 3,0 eq.) y DMAP (88,0 mg, 0,72 mmol, 20 mol%) fueron adicionados sucesivamente sobre una disolución del diol **5** (1,27 g, 3,58 mmol, 1,0 eq.) en CHCl₃ (120 mL) a 0 °C. La mezcla

5

resultante fue calentada a 65 °C y agitada durante 12 h. Después de terminada la reacción, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente y absorbida directamente en sílice, concentrada a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂,

5 a 30% EtOAc/hexano con 5% CH₂Cl₂) para dar **7a** (1,56 g, 99% de rendimiento) como un aceite marrón. $R_f = 0,60$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{19,2} = +18,07$ (c 1,12

10

CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5,54 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 9,3$ y 1,2

Hz, 1H), 3,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 2,63 (ddd, $J = 17,4$; 9,2 y 1,7 Hz, 1H), 2,10 (p, $J =$

7,7 y 7,1 Hz, 1H), 2,05 – 1,97 (m, 3H), 1,91 – 1,73 (m, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 1H), 1,53 –

1,42 (m, 1H), 1,27 – 1,23 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,21 (s, 9H), 0,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H),

15

0,94 (d, $J = 6,7$ Hz, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz,

CDCl₃) δ 177,68 (CO), 143,32 (C), 124,68 (CH), 79,66 (CH), 77,74 (CH), 75,75 (C),

48,91 (CH), 45,79 (CH), 39,20 (C), 37,02 (CH), 33,65 (CH₂), 30,84 (CH₂), 27,42 (CH₃),

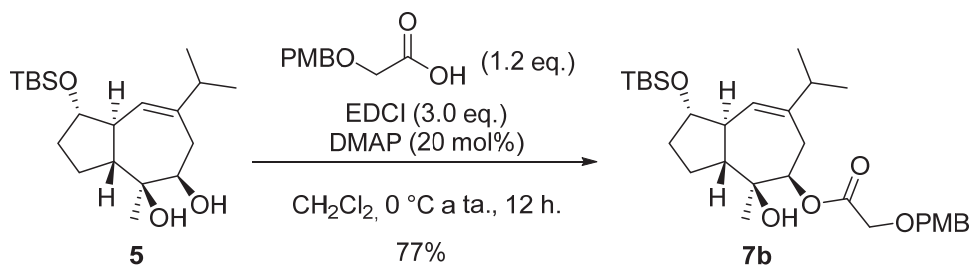
27,14 (CH₃), 26,01 (CH₃), 22,00 (CH₂), 21,49 (CH₃), 19,84 (CH₃), 18,24 (C), -4,20

(CH₃), -4,45 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 461,30 [M+Na]⁺, 347,22 y 319,24. **EMAR-ESI**

Calculado para C₂₅H₄₆NaO₄Si [M+Na]⁺: 461,3058, encontrado 461,3059.

20

Éster 7b:



EDCI (1,29 g, 6,77 mmol, 3,0 eq.) fue adicionado sobre una disolución del diol **5** (800

mg, 2,26 mmol, 1,0 eq.), ácido 2-(4-metoxibenciloxi)acético (531 mg, 2,71 mmol, 1,2

25

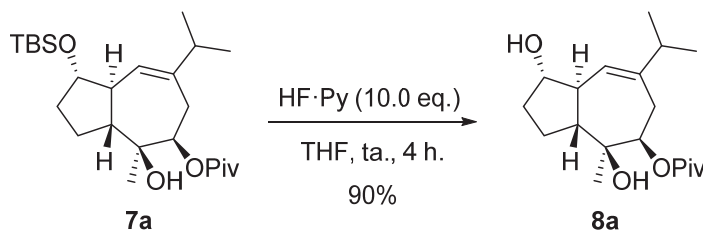
eq.) y DMAP (27,6 mg, 0,226 mmol, 20 mol%) en CH₂Cl₂ (45,1 mL) a 0 °C. Después

de agitar a temperatura ambiente durante 12 h, se adicionó agua (20 mL) y

particionada con EtOAc (100 mL) y agua. La fase orgánica fue lavada con NH₄Cl

(sat.), agua y NaCl (sat.), secado sobre Na₂SO₄, filtrado, concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 20 a 60% EtOAc/hexano) para dar el éster **7b** (927 mg, 77% de rendimiento) como una aceite marrón. $R_f = 0,24$ (30% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{23,0} = +27,52$ (c 0,94 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,56 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J = 9,1$ y 1,2 Hz, 1H), 4,56 (d, $J = 2,9$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,88 – 3,72 (m, 4H), 2,64 (ddd, $J = 16,4$; 9,0 y 2,0 Hz, 1H), 2,15 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,10 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 2,00 (m, 1H), 2,00 – 1,95 (m, 1H), 1,87 – 1,81 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,70 – 1,60 (m, 1H), 1,54 – 1,41 (m, 1H), 1,25 (sa, 1H), 1,21 (s, 3H), 0,95 (dd, $J = 6,8$ y 3,1 Hz, 6H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 170,10 (CO), 159,63 (C), 143,09 (C), 129,93 (CH), 129,27 (C), 125,35 (CH), 114,12 (CH), 79,67 (CH), 78,54 (CH), 75,53 (C), 73,19 (CH₂), 67,19 (CH₂), 55,49 (CH₃), 48,89 (CH), 45,58 (CH), 37,19 (CH), 33,66 (CH₂), 30,48 (CH₂), 26,09 (CH₃), 22,05 (CH₂), 21,62 (CH₃), 21,39 (CH₃), 19,89 (CH₃), 18,31 (C), -4,11 (CH₃), -4,37 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 555,31 [M+Na]⁺, 515,32 y 449,15. **EMAR-ESI** Calculado para C₃₀H₄₈NaO₆ [M+Na]⁺: 555,3112, encontrado 555,3111.

Alcohol homoalílico **8a**:



20 HF·Py (2,78 mL, ~70% en piridina, 21,65 mmol, 10,0 eq.) fue adicionado gota a gota sobre una disolución del sililéter **7a** (950 mg, 2,165 mmol, 1,0 eq.) en THF (10 mL) en un tubo tipo Falcón (50 mL). LA mezcla fue agitada durante 4 h a temperatura ambiente. Después de terminada la reacción, la mezcla en enfriada en 0 °C y Na₂CO₃ (sat.) (20 mL) fue adicionado cuidadosamente. La fase acuosa fue separada y

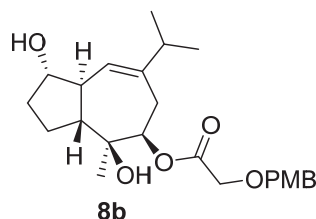
25 extraída con EtOAc (3× 30 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl (sat.), secada sobre Na₂SO₄, filtrado, concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 20 a 50% EtOAc/hexano con 10% CH₂Cl₂) para dar el alcohol **8a** como una espuma blanca (630 mg, 90% de rendimiento). $R_f = 0,48$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{19,9} = -1,29$ (c 1,0 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5,59

30 (s, 1H), 4,73 (dd, $J = 9,0$ y 1,2 Hz, 1H), 3,92 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,61 (ddd, $J = 16,4$; 9,0 y 1,6 Hz, 1H), 2,11 (p, $J = 6,8$ Hz, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 3H), 1,99 – 1,87 (m, 3H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,73 (dt, $J = 13,6$ y 6,7 Hz, 1H), 1,52 (ddt, $J = 12,5$; 9,3 y 7,2 Hz,

1H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 9H), 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 177,87 (CO), 144,20 (C), 124,58 (CH), 79,67 (CH), 77,60 (CH), 75,73 (C), 49,21 (CH), 47,14 (CH), 39,32 (C), 37,21 (CH), 33,80 (CH_2), 30,65 (CH_2), 27,52 (CH_3), 22,61 (CH_2), 21,52 (CH_3), 21,42 (CH_3), 19,93 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 347,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 236,07 y 205,16. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347,2193, encontrado 347,2198.

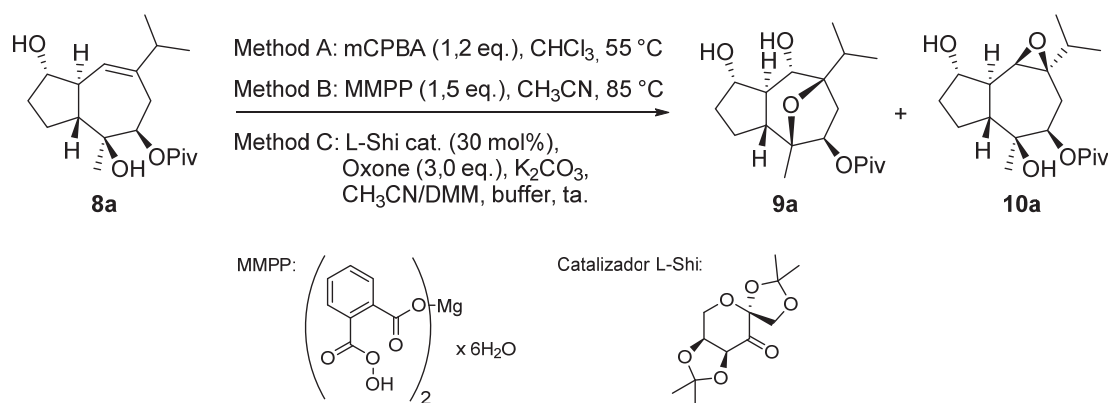
Alcohol homoalílico 8b:

10



15 97% de rendimiento a partir de **7b** siguiendo el procedimiento anteriormente descrito para **8a**. $R_f = 0,18$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,3} = -10,28$ (c 0,83 CHCl_3). ^1H RMN (500 MHz, CDCl_3) δ 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,61 (s, 1H), 4,88 (dd, $J = 8,9$ y 1,2 Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 4,07 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,89 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,63 (ddd, $J = 16,3$; 8,8 y 1,4 Hz, 1H), 2,18 (q, $J = 7,1$ Hz, 1H),
 20 2,09 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,04 – 1,98 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,50 (ddt, $J = 12,6$; 9,5 y 7,1 Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,94 (dd, $J = 9,0$ y 6,8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, CDCl_3) δ 170,00 (CO), 159,60 (C), 143,62 (C), 129,82 (CH), 129,05, 125,19 (C), 113,99 (CH), 79,41 (CH), 78,18 (CH), 75,27 (C), 73,08 (CH_2), 67,06 (CH_2), 55,37 (CH_3), 48,87 (CH), 46,64 (CH), 37,15 (CH), 33,55
 25 (CH_2), 29,86 (CH_2), 22,41 (CH_2), 21,35 (CH_3), 21,19 (CH_3), 19,69 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 441,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 419,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 401,23 y 307,20. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{35}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 419,2428, encontrado 419,2432.

Oxatriciclo 9a y epóxido 10a:



Método A : *m*CPBA (85,0 mg, 0,370 mmol, 1,2 eq.) fue adicionado sobre una disolución del alcohol en **8a** (100 mg, 0,308 mmol, 1,0 eq.) en CHCl₃ (10 mL) a temperatura ambiente y calentado a 55 °C durante 5 h. Después de completarse la reacción, la mezcla fue enfriada y NaHCO₃ (sat.) (10 mL) fueron adicionados. La fase acuosa fue separada y extraída con CH₂Cl₂ (3× 10 mL). La fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂ 15-40 μm, 10 a 70% EtOAc/hexano con 10% CH₂Cl₂) para dar el oxatriciclo **9a** (52,0 mg, 50% de rendimiento) y el epóxido **10a** (52,0 mg, 50% de rendimiento).

Método B : MMPP (2,05 g, 4,13 mmol, 1,5 eq.) fue adicionado sobre una disolución del alcohol **8a** (894 mg, 2,76 mmol, 1,0 eq.) en CH₃CN (92 mL). La suspensión resultante fue agitada durante 4 h a 85 °C, enfriado a temperatura ambiente, filtrado y concentra a vacío. El residuo sólido fue disuelto en EtOAc, y la resultante fase orgánica fue lavada con Na₂SO₃ (10%), NaHCO₃ (sat.), agua, secado sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada a vacío y purificación según la indicaciones descritas en el Método A, para dar el oxatriciclo **9a** (470 mg, 50% de rendimiento) y el epóxido **10a** (468 mg, 50% de rendimiento).

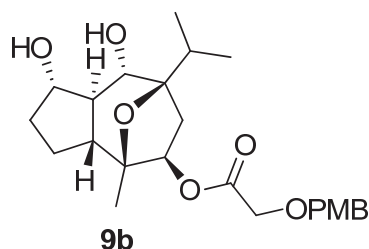
Método C : El alcohol **8a** (440 mg, 1,36 mmol, 1,0 eq.) fue disuelto en una mezcla de CH₃CN (6,5 mL) y dimetoximetano (DMM) (13 mL). Luego, una disolución de buffer de Borax [20 mL, 0,05 M de Na₂B₄O₇·10H₂O en 4×10⁻⁴ M de acuoso Na₂(EDTA)], (^{*n*}Bu)₄NHSO₄ (0,015 g, 0,04 mmol), y el catalizador de L-Shi (105 mg, 0,407 mmol, 30 mol%) fueron subsecuentemente adicionados. Una disolución de Oxone® (2,5 g, 4,07 mmol, 3,0 eq) en acuoso Na₂(EDTA) (12 mL, 4×10⁻⁴ M) y una disolución de K₂CO₃ (1,31 g, 9,49 mmol, 7,0 eq.) en agua (12 mL) fueron adicionados independientemente gota a gota en un periodo de 1,5 h. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h, diluido con agua (50 mL) y extraído con EtOAc (4 × 50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl (sat.), secada sobre Na₂SO₄, filtrada,

concentrada a vacío y purificación según la indicaciones descritas en el Método A, para dar el oxatricíclico **9a** (328 mg, 71% de rendimiento) y el epóxido **10a** (73 mg, 16% de rendimiento).

Compuesto **9a**: Espuma blanca. $R_f = 0,28$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{18,8} = -2,69$ (c 0,93 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 5,02 (dd, $J = 7,8$ y $2,8$ Hz, 1H), 4,07 (td, $J = 8,9$ y $5,7$ Hz, 1H), 3,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,51 (dd, $J = 14,5$ y $7,8$ Hz, 1H), 2,47 (sa, 2H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,97 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,67 – 1,58 (m, 2H), 1,57 – 1,47 (m, 2H), 1,47 – 1,40 (m, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 1H), 1,21 (s, 9H), 1,13 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 178,20 (CO), 86,09 (C), 84,39 (C), 77,07 (CH), 74,91 (CH), 74,49 (CH), 51,43 (CH), 48,22 (CH), 39,04 (CH₂), 38,99 (C), 32,23 (CH₂), 31,54 (CH), 27,27 (CH₃), 23,54 (CH₂), 18,46 (CH₃), 18,16 (CH₃), 17,17 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 341,23 [M+H]⁺, 239,16 y 221,15. **EMAR-ESI** Calculado para C₁₉H₃₃O₅ [M+H]⁺: 341,2323, encontrado 341,2320

Compuesto **10a**: Sólido amorfo $R_f = 0,39$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{21,6} = +37,11$ (c 1,01 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 4,60 (dd, $J = 10,6$ y $1,3$ Hz, 1H), 4,15 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 3,11 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 2,30 (dd, $J = 15,6$ y $10,6$ Hz, 1H), 2,05 (dt, $J = 11,5$ y $8,6$ Hz, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 3H), 1,80 – 1,71 (m, 2H), 1,64 (dd, $J = 15,6$ y $1,4$ Hz, 1H), 1,57 (ddd, $J = 12,5$; $8,6$ y $6,3$ Hz, 1H), 1,48 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,24 (s, 9H), 1,11 (s, 3H), 0,96 (d, $J = 5,3$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 5,0$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 177,46 (CO), 77,02 (CH), 76,75 (CH), 74,68 (C), 65,70 (C), 61,82 (CH), 48,91 (CH), 40,67 (CH), 39,30 (C), 37,52 (CH), 34,76 (CH₂), 28,61 (CH₂), 27,46 (CH₃), 22,76 (CH₂), 20,24 (CH₃), 18,10 (CH₃), 17,28 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 363,21 [M+Na]⁺ y 277,11. **EMAR-ESI** Calculado para C₁₉H₃₂NaO₅ [M+Na]⁺: 363,2142, encontrado 363,2151.

25

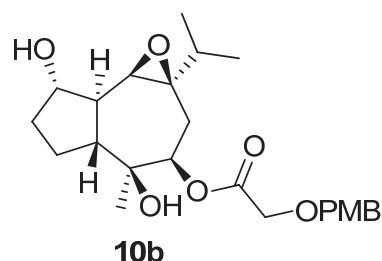
Oxatricíclico 9b:

50% de rendimiento a partir de **8b** utilizando el Método B. $R_f = 0,32$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,6} = -2,92$ (c 0,98 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CD₃CN) δ 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,14 (dd, $J = 7,9$ y $2,8$ Hz, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,09 (s, 2H), 3,95 (td, $J = 8,8$ y $5,6$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,58 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,08

30

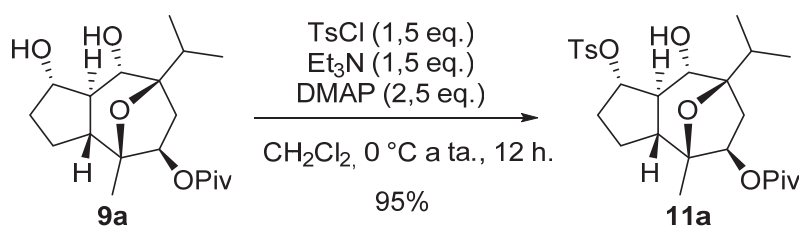
(s, 1H), 2,86 (s, 1H), 2,48 (dd, $J = 14,4$ y $7,8$ Hz, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,92 – 1,87 (m, 1H), 1,68 (ddd, $J = 14,5$; 2,9 y 1,0 Hz, 1H), 1,62 – 1,55 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 2H), 1,38 – 1,33 (m, 1H), 1,29 (dt, $J = 12,8$ y $9,0$ Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 0,99 (t, $J = 6,9$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C RMN}$** (126 MHz, CD_3CN) δ 171,08 (CO), 160,41 (C), 130,81 (C), 130,67 (CH), 114,66 (CH), 86,91 (C), 84,91 (C), 77,21 (CH), 76,48 (CH), 74,80 (CH), 73,44 (CH₂), 67,92 (CH₂), 55,88 (CH₃), 51,98 (CH), 48,87 (CH), 39,45 (CH₂), 32,72 (CH₂), 32,42 (CH), 24,04 (CH₂), 18,73 (CH₃), 18,43 (CH₃), 17,53 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 457,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 435,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 241,12 y 221,15. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457,2197, encontrado 457,2199.

10

Epóxido 10b:

50% de rendimiento a partir de **8b** utilizando el Método B. $R_f = 0,28$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,5} = +24,10$ (c 0,97 CHCl_3). **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 4,71 (dd, $J = 10,7$ y $1,3$ Hz, 1H), 4,57 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,16 – 4,04 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,32 (dd, $J = 15,6$ y $10,6$ Hz, 1H), 2,19 (sa, 2H), 2,01 (dt, $J = 11,4$ y $8,7$ Hz, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,66 (m, 3H), 1,60 – 1,52 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 0,96 (t, $J = 7,1$ Hz, 6H). **$^{13}\text{C RMN}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 169,61 (CO), 159,71 (C), 129,95 (CH), 128,86 (C), 114,07 (CH), 77,60 (CH), 76,72 (CH), 74,22 (C), 73,24 (CH₂), 66,98 (CH₂), 65,53 (C), 61,61 (CH), 55,39 (CH₃), 48,62 (CH), 40,43 (CH), 37,34 (CH), 34,51 (CH₂), 28,67 (CH₂), 22,55 (CH₂), 20,00 (CH₃), 17,90 (CH₃), 17,10 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 457,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 241,12 y 219,06. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{NaO}_7$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 457,2197, encontrado 457,2198.

25

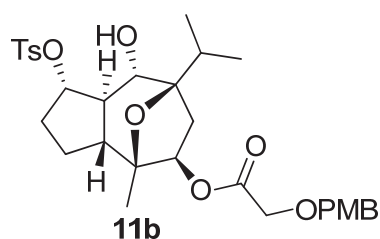
Tosilato 11a:

Cloruro de tosilo (248 mg, 1,30 mmol, 1,5 eq.) y Et₃N (181 μL, 1,30 mmol, 1,5 eq.) fueron adicionados sobre una disolución del diol **9a** (295 mg, 0,866 mmol, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (4 mL). La mezcla fue enfriada en un baño de hielo y se adicionó DMAP (2,65 mg, 2,17 mmol, 2,5 eq.). Después de 10 min el baño de hielo fue retirado y la mezcla

5 agitada a temperatura ambiente durante 12 h. Una disolución de NaHSO₄ (30% sat.) fue adicionada y la fase orgánica fue separada y lavada con agua y NaCl (sat.), luego secada sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada a vacío y el residuo resultante purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 5 to 30% EtOAc/hexano con 5% CH₂Cl₂) para dar el tosilato **11a** (407 mg, 95% de rendimiento) como una espuma blanca. $R_f = 0,61$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{20,2} = -24,41$ (c 1,0 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7,79 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,34 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 4,98 (dd, $J = 7,9$ y 2,8 Hz, 1H), 4,73 (td, $J = 9,1$ y 5,7 Hz, 1H), 3,68 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,78 (sa, 1H), 2,50 (dd, $J = 14,6$ y 7,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 2H), 1,74 – 1,61 (m, 3H), 1,61 – 1,53 (m, 1H), 1,51 – 1,41 (m, 1H), 1,38 (td, $J = 12,8$ y 6,1 Hz, 1H), 1,19 (s, 9H), 1,10 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 177,99 (CO), 145,27 (C), 133,33 (C), 130,04 (CH), 127,94 (CH), 86,08 (C), 84,13 (CH), 83,85 (C), 74,54 (CH), 72,85 (CH), 50,31 (CH), 48,02 (CH), 38,92 (C), 38,86 (CH₂), 31,42 (CH), 29,61 (CH₂), 27,23 (CH₃), 23,31 (CH₂), 21,78 (CH₃), 18,43 (CH₃), 18,02 (CH₃), 16,99 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 495,24 [M+H]⁺, 477,23 y 375,16. **EMAR-**

20 **ESI** Calculado para C₂₆H₃₉O₇S [M+H]⁺: 495,2411, encontrado 495,2410.

Tosilato **11b**:

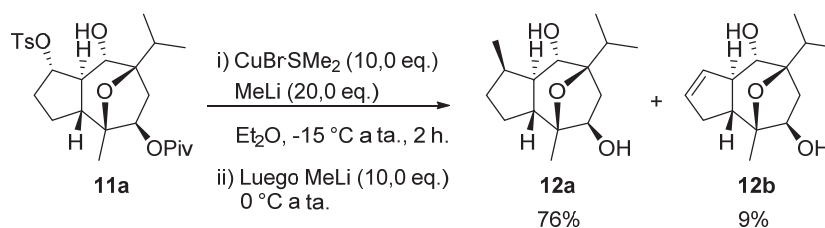


85% de rendimiento a partir de **9b** siguiendo el procedimiento anteriormente descrito

25 para **11a**. $R_f = 0,59$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,4} = -35,77$ (c 0,92 CHCl₃). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,80 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,36 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,28 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,15 (dt, $J = 8,0$ y 3,4, 3,0 Hz, 1H), 4,75 (td, $J = 9,1$ y 5,6 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,07 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (dd, $J = 9,4$ y 2,6 Hz, 1H), 2,85 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 2,54 (dd, $J = 14,7$ y 8,0 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,09 – 1,90 (m, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 3H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 1,52 – 1,44 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,02 (dd, $J = 10,2$ y 6,9 Hz, 6H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 170,26 (CO), 159,63 (C), 145,34 (C), 133,25 (C), 130,07 (CH), 129,85 (CH), 129,19

(C), 127,95 (CH), 114,01 (CH), 86,21 (C), 84,02 (CH), 83,79 (C), 75,31 (CH), 73,12 (CH₂), 72,74 (CH), 66,86 (CH₂), 55,40 (CH₃), 50,32 (CH), 47,87 (CH), 38,65 (CH₂), 31,79 (CH), 29,59 (CH₂), 23,29 (CH₂), 21,81 (CH₃), 18,39 (CH₃), 18,15 (CH₃), 17,17 (CH₃). **EMBR** (*m/z*, ESI): 612,23 [M+Na]⁺, 589,25 [M+H]⁺, 571,21 y 439,21. **EMAR-ESI**
 5 Calculado para C₃₁H₄₁O₉S [M+H]⁺: 589,2466, encontrado 589,2467.

Diol **12a** y alqueno **12b**:



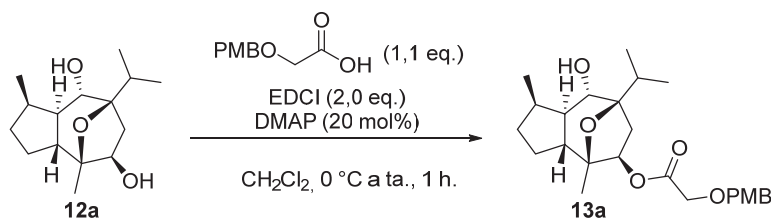
Una disolución de MeLi (2,0 mL, 1,6 M en Et₂O, 3,24 mmol, 20,0 eq.) fue adicionada
 10 gota a gota sobre una suspensión de CuBr·SMe₂ (332 mg, 1,62 mmol, 10,0 eq.) en
 Et₂O (3,0 mL) a -15 °C y agitada durante 30 min. Luego, una disolución del tosilato
11a (80,0 mg, 0,162 mmoles, 1,0 eq.) en Et₂O (3,0 mL) fue adicionada. La suspensión
 resultante fue agitada durante 2 h a temperatura ambiente, luego enfriada a 0 °C y
 una disolución de MeLi (1,0 mL, 1,6 M en Et₂O, 1,62 mmol, 10,0 eq.) fue adicionada
 15 gota a gota. La mezcla resultante fue agitada durante una hora adicional, luego
 enfriada en un baño de hielo y se adicionó cuidadosamente agua (2 mL), seguido de
 NH₄Cl (sat.). La mezcla fue extraída con EtOAc (3× 20 mL), secada sobre Na₂SO₄,
 filtrada y concentrada a vacío. El residuo resultante purificado mediante cromatografía
 en gel de sílice (SiO₂ 15-40 μm, 20 to 50% EtOAc/hexano con 10% CH₂Cl₂) para dar
 20 **12a** (31,3 mg, 76% de rendimiento) y la olefina **12b** (3,5 mg, 9% de rendimiento).

Compuesto **12a**: Sólido blanco. *R_f* = 0,39 (50% EtOAc/hexano). [α]_D^{19,2} = -53,71 (c 1,0
 CHCl₃). ¹H RMN (500 MHz, CDCl₃) δ 3,93 (dd, *J* = 7,6 y 2,5 Hz, 1H), 3,63 (d, *J* = 10,2
 Hz, 1H), 2,46 (dd, *J* = 14,5 y 7,6 Hz, 1H), 2,30 (ddd, *J* = 15,5; 7,1 y 2,7 Hz, 1H), 2,05 –
 1,92 (m, 2H), 1,72 – 1,64 (m, 1H), 1,62 – 1,54 (m, 2H), 1,25 (sa, 2H), 1,23 (s, 3H),
 25 1,23 – 1,16 (m, 2H), 1,13 – 1,06 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H), 0,89 (d, *J* = 7,2 Hz,
 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CDCl₃) δ 85,62 (C), 85,26 (C), 73,43 (CH), 70,97 (CH),
 47,96 (CH), 47,86 (CH), 41,93 (CH₂), 32,13 (CH), 31,53 (CH₂), 30,61 (CH), 25,94
 (CH₂), 19,39 (CH₃), 18,38 (CH₃), 17,57 (CH₃), 17,09 (CH₃). **EMBR** (*m/z*, ESI): 277,12
 [M+Na]⁺, 237,18 y 201,16. **EMAR-ESI** Calculado para C₁₅H₂₆NaO₃ [M+Na]⁺: 277,1774,
 30 encontrado 277,1772.

Compuesto **12b**: Sólido blanco. *R_f* = 0,36 (50% EtOAc/hexano). [α]_D^{22,3} = -144,26 (c
 0,64 CHCl₃). ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,10 (dt, *J* = 5,9 y 1,3 Hz, 1H), 5,84 (ddd, *J*

= 5,9; 4,4 y 2,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,02 (m, 1H), 3,61 (dd, $J = 10,6$ y $3,6$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J = 14,6$ y $7,4$ Hz, 1H), 2,23 (dddd, $J = 14,2$; $6,1$; $3,1$ y $0,7$ Hz, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,99 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,74 (dd, $J = 12,3$ y $6,1$ Hz, 1H), 1,64 (dd, $J = 14,6$ y $2,6$ Hz, 1H), 1,58 (sa, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H), 1,25 (s, 3H), 1,06 (dd, $J = 6,9$ y $1,1$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) 132,72 (CH), 131,96 (CH), 86,54 (C), 84,52 (C), 74,28 (CH), 72,64 (CH), 55,01 (CH), 49,37 (CH), 42,10 (CH_2), 32,49 (CH_2), 31,84 (CH), 18,76 (CH_3), 18,41 (CH_3), 17,40 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 261,14 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 239,23 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 221,15 y 161,03. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 261,1461, encontrado 261,1449.

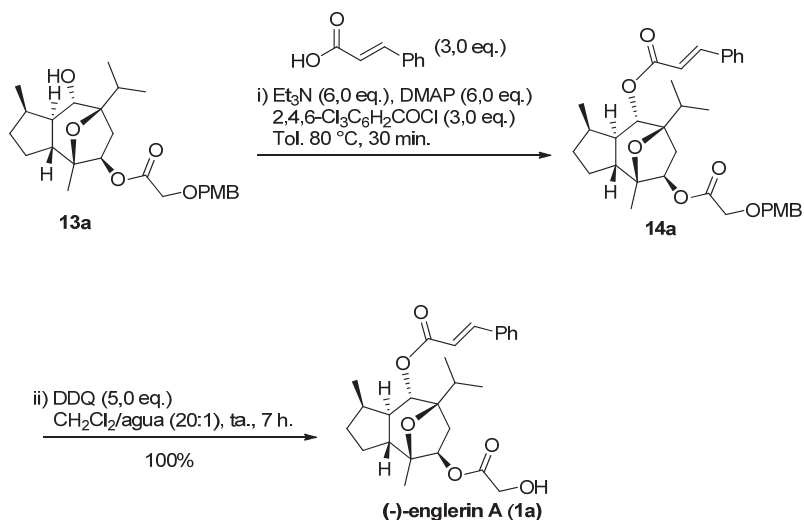
10

Alcohol 13a:

EDCI (31,7 mg, 0,165 mmol, 2,0 eq.) fue adicionado sobre una disolución del diol **12a** (21,0 mg, 0,083 mmol, 1,0 eq.), ácido 2-(4-metoxibenciloxi)acético (17,8 mg, 0,091 mmol, 1,1 eq.) y DMAP (2,0 mg, 0,017 mmol, 20 mol%) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a 0°C . Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, se adicionó agua (2 mL) y particionada con EtOAc (30 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica fue lavada con NH_4Cl (sat.) (5 mL), agua (5 mL) y NaCl (sat.) (5 mL), secado sobre Na_2SO_4 , filtrado, concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2 , 5 a 30% EtOAc/hexano) para dar el éster **13a** (28,9 mg, 83% de rendimiento) como una aceite incoloro. $R_f = 0,61$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{23,1} = -30,31$ (c 0,92 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 5,12 (dd, $J = 7,9$ y $2,9$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J = 14,5$ y $7,9$ Hz, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,10 – 1,88 (m, 2H), 1,77 – 1,60 (m, 2H), 1,57 (dd, $J = 12,7$ y $7,1$ Hz, 1H), 1,37 (sa, 1H), 1,32 (dt, $J = 10,2$ y $3,1$ Hz, 1H), 1,27 – 1,18 (m, 2H), 1,16 (s, 3H), 1,05 (dd, $J = 6,9$ y $2,8$ Hz, 6H), 0,89 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170,33 (CO), 159,63 (C), 129,88 (CH), 129,29 (C), 114,03 (CH), 86,05 (C), 84,52 (C), 75,81 (CH), 73,12 (CH_2), 70,75 (CH), 66,95 (CH_2), 55,42 (CH_3), 48,10 (CH), 48,04 (CH), 38,70 (CH_2), 32,25 (CH), 31,42 (CH_2), 30,65 (CH), 25,65 (CH_2), 19,17 (CH_3), 18,41 (CH_3), 17,53 (CH_3), 16,99 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 455,24 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 403,22 y 373,25. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 455,2404, encontrado 455,2403.

25

30

(-)-englerin A (1a):

- 5 Sobre una disolución del ácido (*E*)-cinámico (28,8 mg, 0,194 mmol, 3,0 eq.) y Et₃N (54 μL, 0,388 mmol, 6,0 eq.) en tolueno (0,5 mL) a 0 °C se adicionó cloruro de 2,4,6-triclorobenzoílo (30 μL, 0,194 mmol, 3,0 eq.) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. Luego, una disolución de compuesto **13a** (28,0 mg, 0,065 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (0,5 mL) fue adicionada seguido de DMAP (47,4 mg, 0,388 mmol) y la mezcla calentada a 80 °C durante 30 min. Después de terminada la reacción, la mezcla fue llevada temperatura ambiente, NaHCO₃ (sat.) fue adicionado y la mezcla fue particionada con EtOAc (30 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica fue lavada con NH₄Cl (sat.) (5 mL), agua (5 mL) y NaCl (sat.) (5 mL), y secado sobre Na₂SO₄, filtrado, concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 5 a 20% EtOAc/hexano) para dar el correspondiente diéster **14a** (36,4 mg, 100%) como un aceite incoloro. $R_f = 0,40$ (20% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{24,4} = -40,62$ (c 0,81 CHCl₃). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,66 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,7 y 3,0 Hz, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 3H), 7,31 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,89 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,39 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 5,20 (dd, *J* = 7,9 y 3,0 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 2,67 (dd, *J* = 14,5 y 7,9 Hz, 1H), 2,14 (h, *J* = 7,1 Hz, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,89 (p, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 3H), 1,58 – 1,51 (m, 1H), 1,35 – 1,23 (m, 2H), 1,21 (s, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (dd, *J* = 9,4 y 7,1 Hz, 6H). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 170,21 (CO), 165,56 (CO), 159,49 (C), 145,10 (CH), 134,24 (C), 130,35 (CH), 129,71 (CH), 129,07 (C), 128,86 (CH), 128,08 (CH), 117,97 (CH), 113,86 (CH), 85,43 (C), 84,49 (C), 75,52 (CH), 72,98 (CH₂), 71,19 (CH), 66,78 (CH₂), 55,25 (CH₃), 47,49 (CH), 46,89 (CH), 39,92 (CH₂), 32,95 (CH), 31,16
- 10
- 15
- 20
- 25

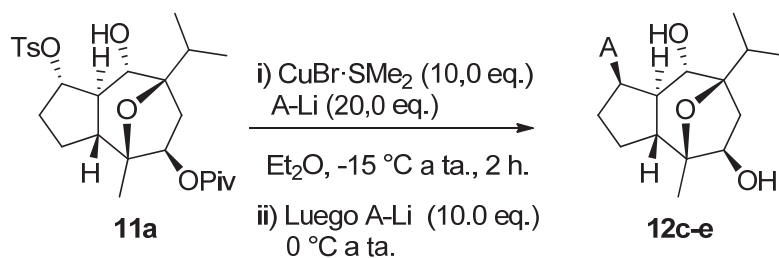
(CH), 30,92 (CH₂), 24,55 (CH₂), 19,02 (CH₃), 18,18 (CH₃), 17,44 (CH₃), 16,87 (CH₃).

EMBR (*m/z*, ESI): 585,28 [M+Na]⁺, 437,23 y 389,20. **EMAR-ESI** Calculado para C₃₄H₄₂NaO₇ [M+Na]⁺: 585,2823, encontrado 585,2815.

Sobre una disolución del diéster **11a** (20,2 mg, 0,036 mmol, 1,0 eq.) en CH₂Cl₂ (0,38 mL) y agua (19 µL) a 0 °C se adicionó DDQ (40,7 mg, 0,179 mmol, 5,0 eq.). La mezcla resultante fue agitada durante 7 h a temperatura ambiente. Una vez finalizada la reacción, NaHCO₃ (sat.) (2 mL) fue adicionado y particionado con EtOAc (40 mL) y agua (5 mL). La fase orgánica fue lavada con NaHCO₃ (sat.) (5 mL), agua (5 mL) y NaCl (sat.) (5 mL), y secado sobre Na₂SO₄, filtrado, concentrado a vacío y purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 10 a 20% EtOAc/hexano) obteniéndose la (-)-englerina A (**1a**) (15,9 mg, 100%) como un sólido blanco amorfo. *R_f* = 0,36 (20% EtOAc/hexano). [α]_D^{18,6} = -47,86 (c 0,21 MeOH). ¹H RMN (500 MHz, CD₃OD) δ 7,69 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 2H), 7,43 – 7,37 (m, 3H), 6,51 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H), 5,26 (dd, *J* = 8,0 y 3,0 Hz, 1H), 5,12 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H), 2,70 (dd, *J* = 14,5 y 8,0 Hz, 1H), 2,13 (h, *J* = 7,0 Hz, 1H), 2,03 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,81 (m, 2H), 1,79 – 1,72 (m, 2H), 1,70 – 1,65 (m, 1H), 1,35 – 1,24 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,01 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H). ¹³C RMN (126 MHz, CD₃OD) δ 173,96 (CO), 167,31 (CO), 146,78 (CH), 135,65 (C), 131,64 (CH), 130,06 (CH), 129,33 (CH), 118,79 (CH), 86,67 (C), 86,05 (C), 76,63 (CH), 72,45 (CH), 61,03 (CH₂), 48,91 (CH), 48,01 (CH), 40,71 (CH₂), 34,09 (CH), 32,46 (CH), 32,00 (CH₂), 25,52 (CH₂), 19,24 (CH₃), 18,58 (CH₃), 17,74 (CH₃), 17,24 (CH₃). **EMBR** (*m/z*, ESI): 465,22 [M+Na]⁺, 443,23 [M+H]⁺, 425,23 y 219,16. **EMAR-ESI** Calculado para C₂₆H₃₄NaO₆ [M+Na]⁺: 465,2248, encontrado 465,2246.

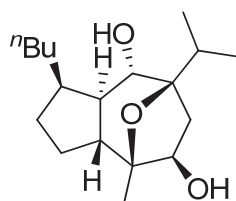
25 Sustituciones S_N2 con cupratos (A)₂CuLi·SMe₂ (12c-e):

Se preparó siguiendo el mismo procedimiento usado anteriormente para la preparación de la **11a**, pero utilizando el cuprato correspondiente obtenido a partir del alquil litio deseado (A-Li) y CuBr·SMe₂.

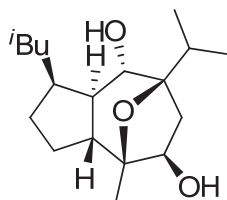


30

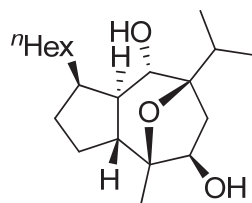
Diol 12c:

**12c**

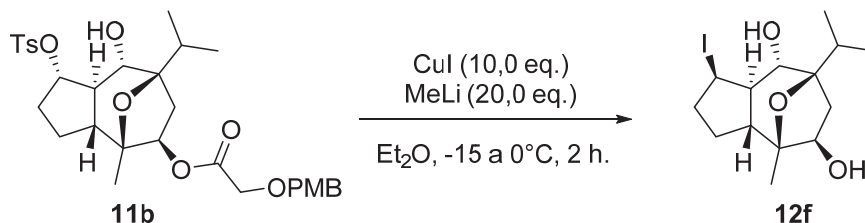
39% de rendimiento. $R_f = 0,37$ (20% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,3} = -22,30$ (c 0,91 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (dd, $J = 7,6$ y $2,5$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 14,5$ y $7,6$ Hz, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,98 (dt, $J = 13,8$ y $6,9$ Hz, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,63 – 1,58 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,39 (m, 3H), 1,39 – 1,24 (m, 6H), 1,21 (s, 3H), 1,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,02 – 0,94 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 85,65 (C), 85,27 (C), 73,36 (CH), 70,85 (CH), 48,76 (CH), 48,05 (CH), 41,90 (CH_2), 36,45 (CH), 32,12 (CH), 30,67 (CH_2), 30,17 (CH_2), 28,84 (CH_2), 26,11 (CH_2), 23,15 (CH_2), 19,39 (CH_3), 18,39 (CH_3), 17,57 (CH_3), 14,33 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 319,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 290,15 y 282,27. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319,2244, encontrado 219.2237.

Diol 12d:**12d**

41% de rendimiento. $R_f = 0,41$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{21,6} = -58,21$ (c 0,99 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,65 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 14,5$, $7,6$ Hz, 1H), 2,22 (dt, $J = 11,4$, $7,6$, $3,4$ Hz, 1H), 1,98 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,72 – 1,62 (m, 1H), 1,65 – 1,47 (m, 3H), 1,44 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,38 – 1,23 (m, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,21 – 1,12 (m, 1H), 1,10 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 1,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,03 – 0,97 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,85 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 85,64 (C), 85,25 (C), 73,34 (CH), 70,74 (CH), 48,78 (CH), 47,96 (CH), 41,91 (CH_2), 40,10 (CH_2), 33,70 (CH), 32,20 (CH), 28,70 (CH_2), 26,12 (CH_2), 25,60 (CH), 24,36 (CH_3), 21,67 (CH_3), 19,39 (CH_3), 18,39 (CH_3), 17,58 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 319,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 261,22 y 243,21. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 319,2244, encontrado 319,2245.

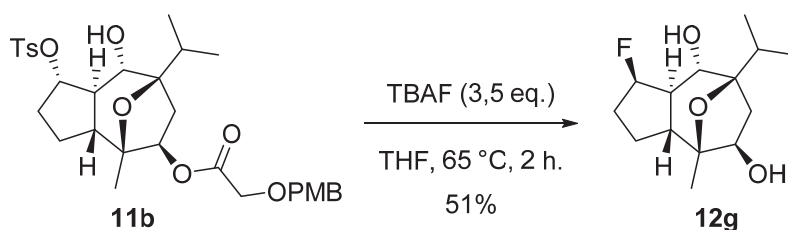
Diol 12e:**12e**

35% de rendimiento. $R_f = 0,49$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{24,4} = -73,86$ (c 0,49 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (d, $J = 5,9$ Hz, 1H), 3,67 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 2,45 (dd, $J = 14,5$ y $7,6$ Hz, 1H), 2,15 – 2,01 (m, 1H), 1,98 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 3H), 1,48 – 1,41 (m, 1H), 1,41 – 1,22 (m, 11H), 1,22 (s, 3H), 1,18 – 1,10 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 6,9$ Hz, 6H), 1,03 – 0,91 (m, 1H), 0,88 (t, $J = 6,6$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 85,64 (C), 85,27 (C), 73,37 (CH), 70,85 (CH), 48,77 (CH), 48,04 (CH), 41,90 (CH_2), 36,48 (CH), 32,11 (CH), 32,08 (CH₂), 31,02 (CH₂), 29,79 (CH₂), 28,85 (CH₂), 27,91 (CH₂), 26,11 (CH₂), 22,82 (CH₂), 19,39 (CH₃), 18,39 (CH₃), 17,56 (CH₃), 14,24 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 347,28 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 307,26 y 289,25. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{NaO}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 347,2557, encontrado 347,2557.

Diol 12f:**11b****12f**

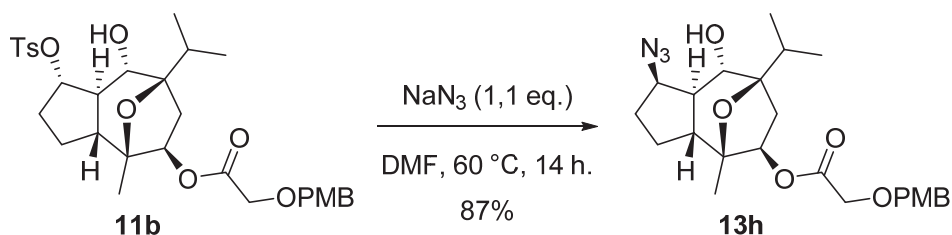
Una disolución de MeLi (465 μL mL, 1,6 M en Et_2O , 0,679 mmol, 20,0 eq.) fue adicionada gota a gota sobre una suspensión de CuI (64,7 mg, 0,340 mmol, 10,0 eq.) en Et_2O (1,0 mL) a -15 $^\circ\text{C}$ y agitada durante 30 min. Luego, una disolución del tosilato **11b** (20,0 mg, 0,034 mmoles, 1,0 eq.) en Et_2O (1,0 mL) fue adicionada. La suspensión resultante fue agitada durante 2 h a 0°C , luego enfriada a 0 $^\circ\text{C}$, luego enfriada en un baño de hielo y se adicionó agua (2 mL), seguido de NH_4Cl (sat.). La mezcla fue extraída con EtOAc (3×20 mL), secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y concentrada a vacío. El residuo resultante purificado mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2 , 20 to 50% EtOAc/hexano con 10% CH_2Cl_2) para dar **12f** (3,1 mg, 25% de rendimiento). $R_f = 0,34$ (50% EtOAc/hexano). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4,71 (ddd, $J = 7,0$; 4,8 y 1,4 Hz, 1H), 3,97 (q, $J = 6,0$ Hz, 1H), 3,59 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,78

– 2,59 (m, 1H), 2,53 (dd, $J = 14,7$ y $7,6$ Hz, 1H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,71 (ddd, $J = 14,7$; $2,6$ y $1,0$ Hz, 1H), 1,56 (sa, 2H), 1,32 – 1,29 (m, 1H), 1,27 (s, 3H), 1,07 (dd, $J = 7,0$ y $1,6$ Hz, 6H), 0,38 (ddd, $J = 13,3$; $8,9$ y $4,8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 85,39 (C), 85,00 (C), 76,17 (CH), 73,63 (CH), 50,62 (CH), 48,62 (CH), 42,57 (CH_2), 37,01 (CH_2), 34,98 (CH), 31,92 (CH), 25,01 (CH_2), 19,23 (CH_3), 18,34 (CH_3), 17,48 (CH_3).

Diol 12g:

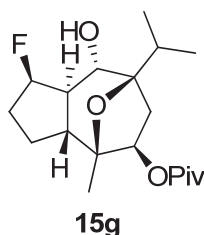
Sobre una disolución del tosilato **11b** (50,0 mg, 0,085 mmol, 1,0 eq.) en THF (1,7 mL) a temperatura ambiente se adicionó gota a gota una disolución de TBAF (297 μL , 1,0 M en THF, 0,297 mmol, 3,5 eq.). La mezcla resultante fue calentada a $65\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h, luego enfriada a temperatura ambiente y diluida con NaCl (sat.) (20 mL). La fase acuosa fue extraída con EtOAc (3x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada a vacío y purificada mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2 , 20 a 50% EtOAc/hexano) para dar el correspondiente fluoruro **12g** (11,2 mg, 51% de rendimiento). $R_f = 0,35$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,4} = -30,17$ (c 0,74 CHCl_3). $^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -183,95 (dq, $J = 56,7$ y $33,2$ Hz). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 5,17 (ddd, $J = 56,1$; $5,4$ y $3,3$ Hz, 1H), 3,93 (dd, $J = 7,6$ y $2,6$ Hz, 1H), 3,86 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 2,46 (dd, $J = 14,8$ y $7,5$ Hz, 1H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,99 (h, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,94 – 1,74 (m, 3H), 1,73 – 1,53 (m, 3H), 1,45 (s, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,16 – 1,09 (m, 1H), 1,06 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 93,03 (CH, d, $J = 177,9$ Hz), 85,60 (C), 84,94 (C), 73,27 (CH), 68,46 (CH), 50,66 (CH, d, $J = 20,8$ Hz), 47,20 (CH), 41,84 (CH_2), 31,76 (CH), 31,67 (CH_2 , d, $J = 22,1$ Hz), 24,37 (CH_2), 19,23 (CH_3), 18,33 (CH_3), 17,43 (CH_3). $^{25}\text{EMBR}$ (m/z , ESI): 261,15 $[\text{M}-\text{HF}+\text{Na}]^+$. $^{25}\text{EMAR-ESI}$ Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$ $[\text{M}-\text{HF}+\text{Na}]^+$: 261,1461, encontrado 261,1462.

Azida 13h:



Sobre una disolución del tosilato **11b** (40,0 mg, 0,068 mmol, 1,0 eq.) en DMF (0,5 mL) se adicionó NaN_3 (4,9 mg, 0,075 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se calentó durante 14 h a 60 °C, luego se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó agua (10 mL) y se extrajo con EtOAc (3x 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada, concentrada a vacío y purificada mediante cromatografía en gel de sílice (SiO_2 , 20 a 50% EtOAc/hexano) para dar la correspondiente azida **13h** (27,0 mg, 87% de rendimiento). $R_f = 0,54$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,0} = -49,70$ (c 0,90 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 5,10 (dd, $J = 8,0$ y 2,9 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,21 (dd, $J = 6,5$ y 4,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 1H), 2,44 (dd, $J = 14,6$ y 7,9 Hz, 1H), 2,12 (td, $J = 11,9$ y 6,6 Hz, 1H), 1,98 (p, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,87 – 1,67 (m, 4H), 1,38 – 1,25 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,16 (s, 3H), 1,05 (dd, $J = 6,9$ y 3,6 Hz, 6H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170,34 (CO), 159,66 (C), 129,87 (CH), 129,21 (C), 114,04 (CH), 85,96 (C), 84,26 (C), 75,46 (CH), 73,15 (CH_2), 69,55 (CH), 66,89 (CH_2), 61,40 (CH), 55,42 (CH_3), 49,86 (CH), 47,90 (CH), 38,50 (CH_2), 31,85 (CH), 29,72 (CH_2), 24,24 (CH_2), 18,95 (CH_3), 18,38 (CH_3), 17,40 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 482,23 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 440,21 y 236,16. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{NaO}_6$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 482,2262, encontrado 482,2261.

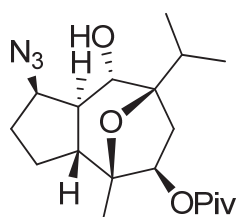
20 Pivalato **15g**:



42% de rendimiento, a partir del tosilato **11a** siguiendo el procedimiento más arriba indicado para la síntesis de **12g** a partir de **11b**. $R_f = 0,49$ (20% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{23,5} = -48,41$ (c 0,73 CHCl_3). $^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 166,56 (dq, $J = 56,1$ y 33,7 Hz). $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CD_2Cl_2) δ 5,16 (ddd, $J = 56,2$; 5,4 y 3,3 Hz, 1H), 4,93 (dd, $J = 7,8$ y 2,8 Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 10,0$ y 1,0 Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 14,7$ y 7,8 Hz, 1H), 2,19 – 2,03 (m, 1H), 1,98 (h, $J = 6,9$ Hz, 1H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 3H), 1,63 (ddt, $J = 14,7$; 2,9 y 1,1 Hz, 1H), 1,26 – 1,22 (m, 1H), 1,20 (s, 9H), 1,19 (s,

3H), 1,14 (ddd, $J = 13,5; 10,1$ y $3,3$ Hz, 1H), 1,03 (dd, $J = 6,9$ y $4,7$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, CD_2Cl_2) δ 178,26 (CO), 93,61 (CH, d , $J = 177,5$ Hz), 86,33 (C), 84,69 (C), 75,16 (CH), 68,75, (CH) 51,38 (CH, d , $J = 20,3$ Hz), 48,05 (CH), 39,29 (C), 39,21 (CH₂), 32,09 (CH₂, d , $J = 21,8$ Hz), 31,86 (CH), 27,47 (CH₃), 24,52 (CH₂), 19,33 (CH₃), 18,41 (CH₃), 17,42 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 365,27 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 343,26 $[\text{M}+\text{H}]^+$ y 202,22.

Pivalato 15h:

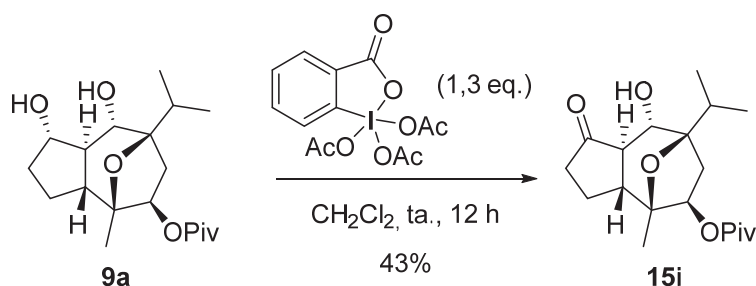


15h

87% de rendimiento, a partir del tosilato **11a** siguiendo el procedimiento más arriba
 10 indicado para la síntesis de **13h** a partir de **11b**. $R_f = 0,17$ (20% EtOAc/hexano), $[\alpha]_D^{23,3} = -89,15$ (c 0,99 CHCl_3). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 4,92 (dd, $J = 7,8$ y $2,8$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 3,82 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 2,41 (dd, $J = 14,6$ y $7,8$ Hz, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H), 1,98 (hept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,87 – 1,74 (m, 2H), 1,74 – 1,55 (m, 3H), 1,36 – 1,26 (m, 2H), 1,20 (s, 9H), 1,18 (s, 3H), 1,05 (t, $J = 6,5$ Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3) δ 178,20 (CO), 85,85 (C), 84,35 (C), 74,70 (CH), 69,65 (CH), 61,43 (CH), 49,90 (CH), 48,06 (CH), 38,99 (C), 38,73 (CH₂), 31,50 (CH), 29,72 (CH₂), 27,26 (CH₃), 24,28 (CH₂), 19,01 (CH₃), 18,26 (CH₃), 17,23 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 388,22 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 338,34 y 282,28. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 388,2207, encontrado 388,2204.

20

Pivalato 15i:

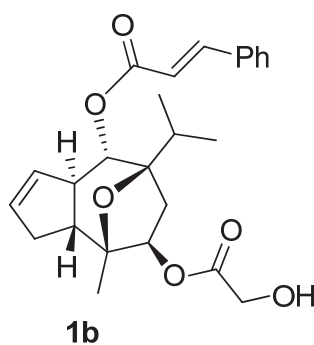
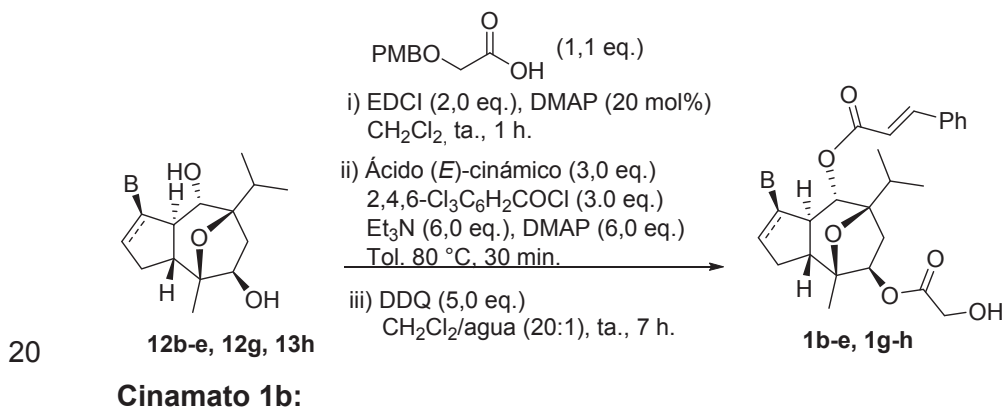


Sobre una disolución del oxatriciclo **9a** (30,0 mg, 0,088 mmol, 1,0 eq.) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) a temperatura ambiente se adicionó Dess-Martin periodinano (37,4 mg, 0,088 mmol, 1,0 eq.). La mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 12 h.
 25 Luego se añadió una solución saturada de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot \text{NaHCO}_3$ (1:1), y se extrajo con

CH₂Cl₂ (3x 10 mL). La fase orgánica secada sobre Na₂SO₄, filtrada, concentrada a vacío y purificada mediante cromatografía en gel de sílice (SiO₂, 30 a 80% EtOAc/hexano) para dar la correspondiente cetona **15i** (12,8 mg, 43% de rendimiento). $R_f = 0,26$ (50% EtOAc/hexano). $R_f = 0,55$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{24,0} = +8,14$ (c 0,85 CHCl₃). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 5,10 (dd, $J = 8,0$ y $3,0$ Hz, 1H), 3,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 2,62 – 2,32 (m, 3H), 2,13 (q, $J = 9,4$ Hz, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,76 – 1,62 (m, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 1,03 (dd, $J = 6,9$ y $4,5$ Hz, 6H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 216,42 (CO), 178,12 (CO), 86,13 (C), 84,48 (C), 74,56 (CH), 69,52 (CH), 54,76 (CH), 48,51 (CH), 39,11 (CH₂), 39,00 (C), 36,97 (CH₂), 31,63 (CH), 27,27 (CH₃), 22,73 (CH₂), 17,98 (CH₃), 17,07 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 361,20 [M+Na]⁺, 354,22 y 219,14. **EMAR-ESI** Calculado para C₁₉H₃₀NaO₅ [M+Na]⁺: 361,1985, encontrado 361,1988.

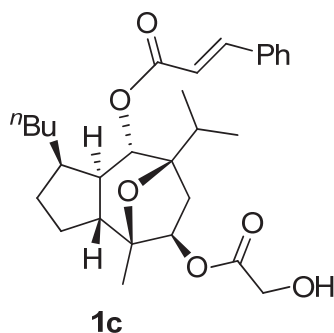
Obtención de los análisis cinamatos 1a-e, 1g-h a partir de los dioles 12b-e y 12g, o la azida 13h.

Obtenido siguiendo los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de la (-)-englerina a partir de **12a**, pero usando como material de partida el diol correspondiente **12b-e**, **12g**, en lugar de **12a**. En el ejemplo en el que se parte de la azida **13h** se usó el procedimiento descrito anteriormente a partir de **13a**.



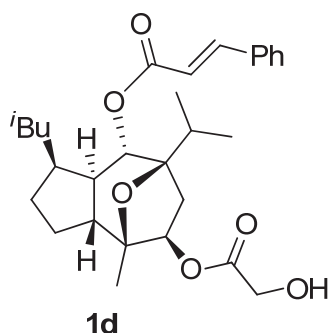
25% de rendimiento global a partir de **12b**. $R_f = 0,30$ (20% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,3} = -60,60$ (c 0,64 CHCl₃). **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,60 – 7,45 (m, 2H), 7,49 – 7,33 (m, 3H), 6,42 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,97 (dd, $J = 6,0$ y 1,8 Hz, 1H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,35 (dd, $J = 7,7$ y 2,9 Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,21 (sa, 2H), 2,73 (dd, $J = 14,6$ y 7,7 Hz, 1H), 2,47 – 2,22 (m, 3H), 2,01 – 1,83 (m, 4H), 1,23 (s, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H). **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ 173,19 (CO), 166,17 (CO), 145,58 (C), 134,38 (C), 133,17 (CH), 131,36 (CH), 130,65 (CH), 129,09 (CH), 128,31 (CH), 117,94 (CH), 86,27 (C), 83,96 (C), 77,15 (CH), 72,98 (CH), 60,80 (CH₂), 54,87 (CH), 48,20 (CH), 40,51 (CH₂), 32,98 (CH), 32,06 (CH₂), 18,49 (CH₃), 18,43 (CH₃), 17,38 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 449,19 [M+Na]⁺, 427,21 [M+H]⁺, 413,31 y 351,19. **EMAR-ESI** Calculado para C₂₅H₃₀NaO₆ [M+Na]⁺: 449,1935, encontrado 449,1933.

Cinamato 1c:



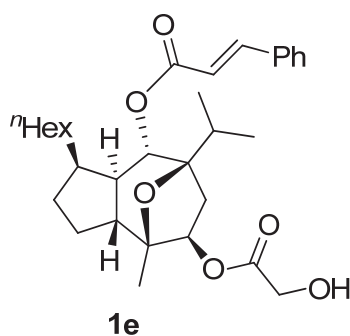
52% de rendimiento global a partir de **12c**. $R_f = 0,38$ (20% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{19,6} = -62,82$ (c 1,0 CHCl₃). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 6,39 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,26 – 5,13 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,68 (dd, $J = 14,5$ y 7,9 Hz, 1H), 2,37 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,89 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 2H), 1,76 – 1,62 (m, 3H), 1,61 – 1,52 (m, 2H), 1,51 – 1,36 (m, 1H), 1,37 – 1,25 (m, 4H), 1,19 (s, 3H), 1,16 – 1,03 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (101 MHz, CDCl₃) δ 173,22 (CO), 165,56 (CO), 145,15 (CH), 134,45 (C), 130,53 (CH), 129,05 (CH), 128,26 (CH), 118,19 (CH), 85,74 (C), 84,71 (C), 76,62 (CH), 71,15 (CH), 60,80 (CH₂), 48,48 (CH), 47,40 (CH), 40,02 (CH₂), 37,02 (CH), 33,15 (CH), 29,93 (CH₂), 29,47 (CH₂), 27,88 (CH₂), 24,91 (CH₂), 22,88 (CH₂), 19,10 (CH₃), 18,36 (CH₃), 17,62 (CH₃), 14,29 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 507,27 [M+Na]⁺, 485,29 [M+H]⁺, 337,24 y 261,22. **EMAR-ESI** Calculado para C₂₉H₄₀NaO₆ [M+Na]⁺: 507,2717, encontrado 507,2718.

30 Cinamato 1d:



41% de rendimiento global a partir de **12d**. $R_f = 0,30$ (20% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{19,9} = -63,94$ (c 0,93 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,64 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,58 – 7,49 (m, 2H), 7,45 – 7,33 (m, 3H), 6,39 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,22 (dd, $J = 7,9$ y 3,0 Hz, 1H), 5,19 (d, $J = 10,2$ Hz, 1H), 4,20 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 2,67 (dd, $J = 14,5$ y 7,9 Hz, 1H), 2,36 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,89 (p, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 4H), 1,63 – 1,53 (m, 1H), 1,52 – 1,33 (m, 3H), 1,32 – 1,23 (m, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,02 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 6,5$ Hz, 2H), 0,77 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173,22 (CO), 165,46 (CO), 145,10 (CH), 134,47 (C), 130,52 (CH), 129,04 (CH), 128,27 (CH), 118,17 (CH), 85,73 (C), 84,76 (C), 76,63 (CH), 71,08 (CH), 60,80 (CH_2), 48,51 (CH), 47,49 (CH), 40,06 (CH_2), 38,88 (CH_2), 34,69 (CH), 33,24 (CH), 28,28 (CH_2), 25,83 (CH), 24,82 (CH_2), 24,46 (CH_3), 21,34 (CH_3), 19,10 (CH_3), 18,36 (CH_3), 17,63 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 507,27 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 485,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 372,26 y 350,25. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 485,2898, encontrado 485,2890.

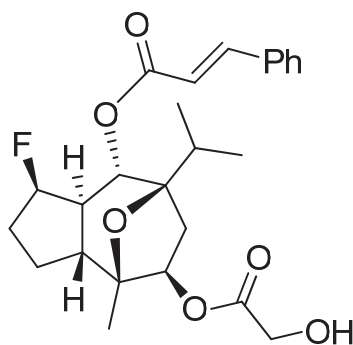
Cinamato 1e:



58% de rendimiento global a partir de **12e**. $R_f = 0,36$ (50% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,2} = -96,25$ (c 0,80 CHCl_3). $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,48 – 7,32 (m, 3H), 6,39 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,25 – 5,14 (m, 2H), 4,19 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 2,67 (dd, $J = 14,5$ y 7,9 Hz, 1H), 2,35 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 1,89 (p, $J = 6,9$ Hz, 2H), 1,86 – 1,77 (m, 1H), 1,79 – 1,59 (m, 4H), 1,56 (sa, 2H), 1,50 – 1,38 (m, 1H), 1,37 – 1,20 (m, 8H), 1,19 (s, 3H), 1,15 – 1,05 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H),

0,97 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H), 0,88 – 0,83 (m, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 173,22 (CO), 165,57 (CO), 145,17 (CH), 134,45 (C), 130,53 (CH), 129,05 (CH), 128,26 (CH), 118,18 (CH), 85,75 (C), 84,71 (C), 76,62 (CH), 71,15 (CH), 60,79 (CH_2), 48,48 (CH), 47,39 (CH), 40,01 (CH_2), 37,01 (CH), 33,15 (CH), 32,01 (CH_2), 29,71 (CH_2), 29,48 (5) (CH_2), 27,88 (CH_2), 27,61 (CH_2), 24,92 (CH_2), 22,82 (CH_2), 19,09 (CH_3), 18,36 (CH_3), 17,62 (CH_3), 14,26 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 536,31 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 513,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 437,31 y 381,30. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{45}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 513,3211, encontrado 513,3216.

Cinamato 1g:



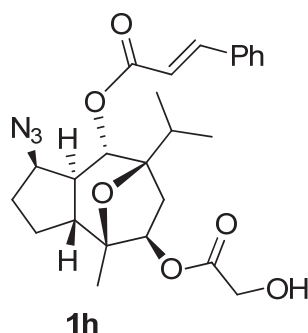
1g

10

60% de rendimiento global a partir de **12g**. $R_f = 0,28$ (30% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,6} = -46,17$ (c 0,66 CHCl_3). $^{19}\text{F RMN}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -182,19 (dq, $J = 55,1$ y 32,4 Hz). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,59 – 7,44 (m, 2H), 7,44 – 7,32 (m, 3H), 6,40 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,27 (d, $J = 9,9$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 7,9$ y 3,0 Hz, 1H), 4,95 (ddd, $J = 54,9$; 4,9 y 2,9 Hz, 1H), 4,21 (s, 2H), 2,65 (dd, $J = 14,7$ y 7,9 Hz, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 2H), 2,02 – 1,80 (m, 4H), 1,33 – 1,18 (m, 7H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 173,20 (CO), 165,52 (CO), 145,80 (CH), 134,32 (C), 130,65 (CH), 129,07 (CH), 128,29 (CH), 117,65 (CH), 92,19 (CH, d, $J = 181,5$ Hz), 85,51 (C), 84,37 (C), 76,19 (CH), 69,06 (CH), 60,77 (20) (CH_2), 49,50 (CH, d, $J = 20,9$ Hz), 47,16 (CH), 40,07 (CH_2), 32,96 (CH), 31,23 (CH_2 , d, $J = 22,1$ Hz), 23,57 (CH_2), 18,92 (CH_3), 18,33 (CH_3), 17,43 (CH_3). **EMBR** (m/z , ESI): 469,20 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 350,26 y 231,64. **EMAR-ESI** Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FNaO}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 469,1997, encontrado 469,1994.

25

Cinamato 1h:



81% de rendimiento global a partir de **13h**. $R_f = 0,29$ (30% EtOAc/hexano). $[\alpha]_D^{22,4} = -108,22$ (c 0,75 CHCl₃). **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 6,7$ y $3,0$ Hz, 2H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 6,40 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,24 – 5,10 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 3,96 (dd, $J = 5,8$ y $4,2$ Hz, 1H), 2,64 (dd, $J = 14,7$ y $7,9$ Hz, 1H), 2,38 (s, 1H), 2,16 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,86 (m, 3H), 1,86 – 1,77 (m, 2H), 1,43 (ddd, $J = 13,6$; $9,7$ y $4,2$ Hz, 1H), 1,31 (qd, $J = 11,8$ y $5,8$ Hz, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). **¹³C RMN** (126 MHz, CDCl₃) δ 173,20 (CO), 165,47 (CO), 145,74 (CH), 134,30 (C), 130,66 (CH), 129,07 (CH), 128,28 (CH), 117,67 (CH), 85,41 (C), 84,34 (C), 76,17 (CH), 70,07 (CH), 61,82 (CH), 60,76 (CH₂), 48,53 (CH), 47,49 (CH), 39,97 (CH₂), 32,94 (CH), 29,93 (CH₂), 23,28 (CH₂), 18,88 (CH₃), 18,33 (CH₃), 17,43 (CH₃). **EMBR** (m/z , ESI): 492,21 [M+Na]⁺, 464,21 y 442,22. **EMAR-ESI** Calculado para C₂₅H₃₁N₃NaO₆ [M+Na]⁺: 492,2105, encontrado 492,2102.

15 Tests Biológicos

Generalidades:

La línea celular A498 fue adquirida en American Type Culture Collection, ATCC.

Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), Suero Fetal bovino (FBS) y Glutamina, penicilina y estreptomycin fueron comprados de la casa comercial Sigma Aldrich, Alemania.

Líneas celulares:

La línea de cáncer renal humano, A498, fue mantenida en Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM). El medio fue suplementado con 10% FBS y 1% de glutamina, penicilina y estreptomycin. Las células fueron mantenidas a 37 °C en atmósfera húmeda con 5% de CO₂.

Proliferación celular:

La proliferación celular fue determinada en función de la actividad metabólica, empleando para ello el ensayo colorimétrico MTT. Se sembraron 8.000 células por pocillo en triplicados, dejándolas crecer 24 h antes del tratamiento con el compuesto. El compuesto fue suministrado a diferentes concentraciones e incubado durante 48h. La cantidad máxima de DMSO fue 0,2%, en el punto más concentrado. Se comprobó la toxicidad del DMSO a esas mismas concentraciones empleadas, siendo despreciable. Tras las 48 h de incubación, se añadió el reactivo MTT a las células siguiendo el protocolo comercial. La absorbancia fue medida con el lector de placas Infinite 2000pro.

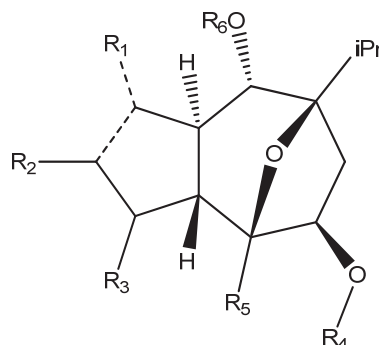
5

10

| Compuesto | GI ₅₀ (nM) |
|--------------------|-----------------------|
| Englerina A | 20 |
| Cinamato 1d | 16 |

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I:



5

I

donde:

cada ---- independientemente representa un enlace sencillo o doble con la condición de que ambas ---- no representan un enlace doble simultáneamente;

10 R_1 representa H, OH, $-OP_1$, $=O$, $-CN$, halógeno, $-NR_7R_7$, $-N_3$, C_{1-6} alquilo, C_{2-6} alqueniilo, C_{2-6} alquinilo o Cy_1 ;

cada R_2 y R_3 independientemente representan H o C_{1-6} alquilo;

R_4 representa H o P_2 ;

R_5 representa C_{1-6} alquilo;

15 R_6 representa Cy_2-C_{1-6} alquil-CO-, Cy_2-C_{2-6} alquenil-CO-, Cy_2-C_{1-6} o Cy_2OCO- , donde el resto alquilo o alqueniilo de cada uno de los grupos R_6 está opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-OH$;

cada R_7 independientemente representa H, C_{1-6} alquilo o bien dos grupos R_7 sobre un átomo de N se unen para formar un grupo Cy_3 ; y

20 cada Cy_1 y Cy_2 independientemente representan un anillo aromático carbocíclico de 6 a 10 miembros o bien cada Cy_1 y Cy_2 independientemente representan un anillo heteroaromático de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O y S, donde cada Cy_1 y Cy_2 independientemente está unidos al resto de la molécula a través de cualquier átomo de N o C disponible, y donde cada Cy_1 y Cy_2 independientemente está opcionalmente sustituidos por uno o más grupos

25 halógeno, $-C_{1-6}$ alquilo, $-OC_{1-6}$ alquilo o halo- C_{1-6} alquilo;

Cy_3 representa un heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N, donde Cy_3 está unido al resto de la molécula a través del átomo de N del grupo $-NR_7R_7$ y donde Cy_3 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_8 ;

cada R_8 independientemente representa hidrógeno, C_{1-6} alquilo o Cy_2 ;

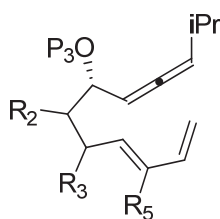
cada P_1 y P_2 independientemente representan $-\text{Si}(\text{R}_9)_3$, metoximetilo (MOM), tetrahidropiraniolo (THP), bencilo (Bn), $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COCy}_1$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{Cy}_1$, benciloximetiléter, metiltiometiléter, trimetilsilietoximetiléter o para-metoxibencilo (PMB);

5 cada R_9 independientemente representa fenilo o C_{1-6} alquilo,

R_{10} representa C_{1-6} alquilo, halo C_{1-6} alquilo, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{OC}_{1-6}$ alquilo o $-\text{CH}_2\text{OP}_1$; y

R_{11} representa C_{1-6} alquilo o halo- C_{1-6} alquilo,

que comprende la reacción entre un compuesto de fórmula II y un catalizador de PtCl_2 y $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$:



10 II

donde:

P_3 representa $-\text{Si}(\text{R}_9)_3$, metoximetilo (MOM), tetrahidropiraniolo (THP), bencilo (Bn), $-\text{COR}_{10}$, $-\text{COCy}_1$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{Cy}_1$ o para-metoxibencilo (PMB); y

15 Cy_1 , R_2 , R_3 y R_5 R_9 y R_{10} tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, donde P_3 se selecciona de *tert*-butildimetilsililo (TBS), trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), *tert*-butildifenilsililo (TBDPS) y triisopropilsilil (TIPS).

20

3. El procedimiento según la reivindicación 2, donde P_3 representa *tert*-butildimetilsililo (TBS).

4. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la relación molar entre PtCl_2 y $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ es de entre 2:1 y 1:2.

25

5. El procedimiento según la reivindicación 4, donde la relación molar entre PtCl_2 y $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ es 1:1.

30

6. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la relación molar entre el compuesto de fórmula II, PtCl_2 y $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ es de entre 100: 1:1 y 10: 1:1 respectivamente.

7. El procedimiento según la reivindicación 6, donde la relación molar entre el compuesto de fórmula II, PtCl_2 y $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ es 20 : 1 : 1 respectivamente.

5 8. El procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que además comprende la etapa de dihidroxilación de un compuesto de fórmula IV, y opcionalmente reacciones de protección y/o desprotección, para la obtención de un compuesto de fórmula V:

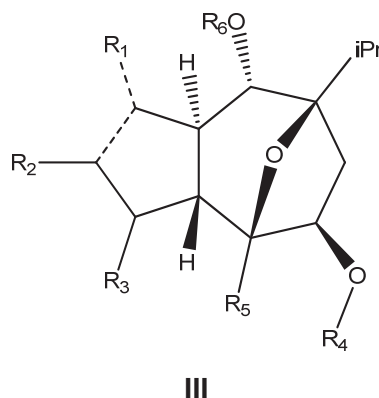


10 donde:

R_{12} representa hidrógeno o P_1 , y

P_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

15 9. Un compuesto de fórmula III:



donde:

R_1 representa $-\text{OH}$, $-\text{OP}_1$, $=\text{O}$, $-\text{CN}$, halógeno, $-\text{NR}_7\text{R}_7$, $-\text{N}_3$, $-\text{C}_{2-6}$ alquilo, C_{2-6} alquenilo, C_{2-6} alquinilo o Cy_1 ; y

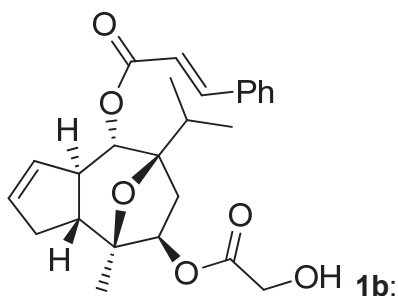
R_2 a R_7 , Cy_1 , y ---- tienen el significado descrito para un compuesto de fórmula I.

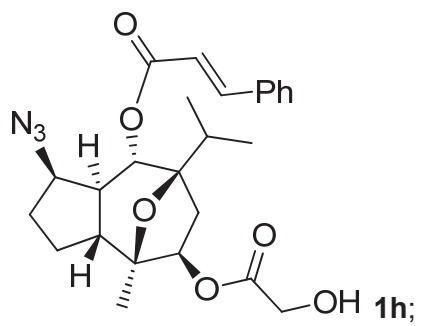
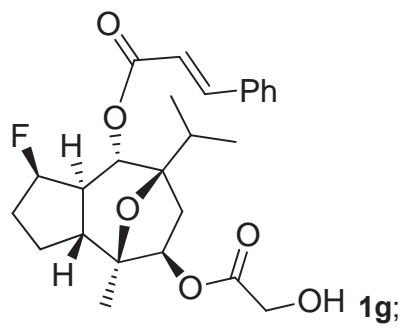
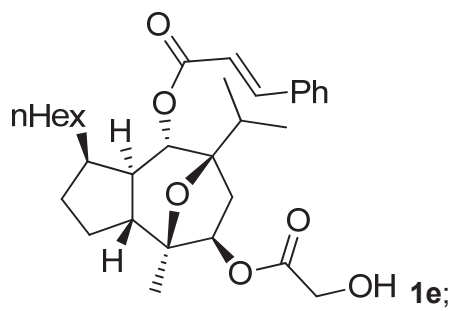
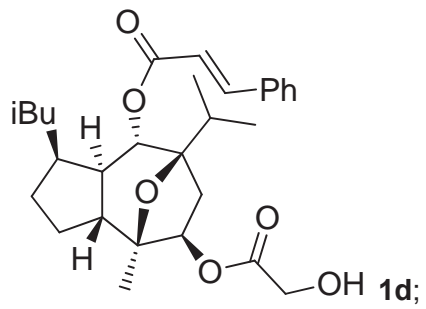
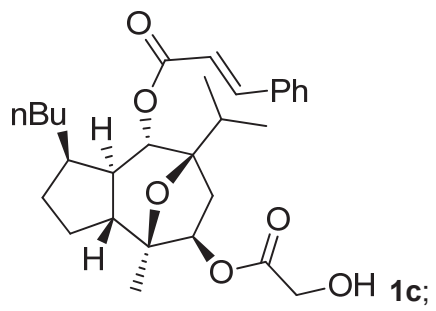
10. El compuesto según la reivindicación 9, donde:

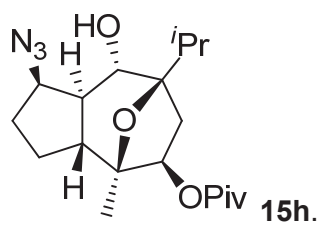
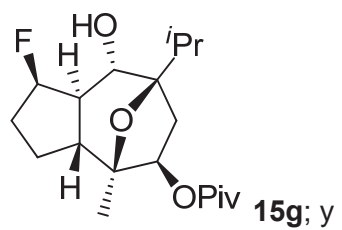
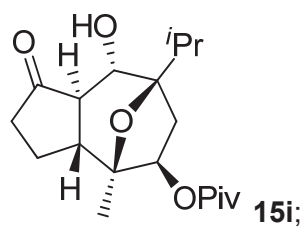
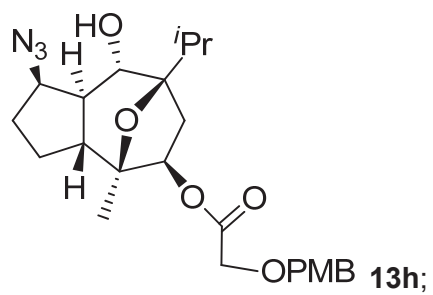
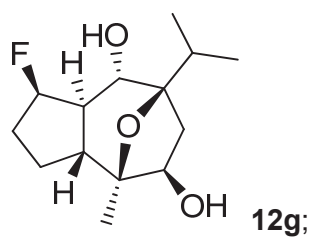
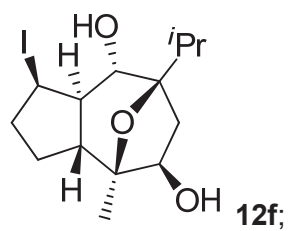
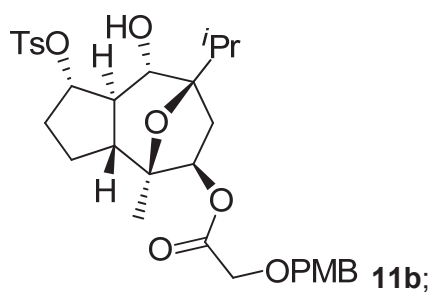
25 cada ---- representa un enlace sencillo; y

R_1 representa F, Cl, I, isobutilo, n-butilo, n-hexilo, $-\text{N}_3$, $=\text{O}$ o $-\text{OTs}$.

11. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 ó 10, donde cada R_2 y R_3 representan H.
- 5 12. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, donde R_4 representa $-\text{COCH}_2\text{OH}$.
- 10 13. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, donde R_5 representa metilo.
14. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, donde R_6 representa cinamoilo, cinamilo, 3-fenilpropilo, 3-fenilpropanoilo, benciloxycarbonilo, N-bencilaminocarbonilo, N-bencilaminotiocarbonilo, donde el resto fenilo de cada uno de los grupos R_6 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_{1-6} alquilo, $-\text{OC}_{1-6}$ alquilo o halógeno, y donde el resto alquilo o alqueno de cada uno de los grupos R_6 están opcionalmente e independientemente sustituidos por uno o más grupos halógeno o $-\text{OH}$.
- 15 16. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, donde Cy_1 representa un heteroarilo de 5 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de N, donde Cy_1 está unido al resto de la molécula a través del átomo de N del grupo $-\text{NR}_7\text{R}_7$ y donde Cy_1 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos R_8 .
- 20 17. El compuesto según la reivindicación 16, donde Cy_1 representa un anillo de triazol.
- 25 18. El compuesto según la reivindicación 9 seleccionado de:
- 30







- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende al menos una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula III descrito en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18 y uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 10 20. Uso de un compuesto de fórmula III descrito en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento.
- 15 21. Uso de un compuesto de fórmula III descrito en cualquiera de las reivindicaciones 9 a 18 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer y VIH.
22. El uso según la reivindicación 21, para el tratamiento de cáncer renal.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201631261

②② Fecha de presentación de la solicitud: 28.09.2016

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | LÓPEZ-SUÁREZ, L. et al. "Synthesis and Biological Evaluation of New (-)-Englerin Analogues". ChemMedChem 2016, Volumen 11, páginas 1003-1007. [Disponible en línea el 23.03.2016]. ISSN en línea: 1860-7187. DOI: 10.1002/cmhc.201600040. Ver página 1003, resumen y esquema 1; página 1005, esquema 3. | 1-22 |
| A | KUSAMA, H. et al. "Total Synthesis of (±)-Englerin Using An Intermolecular [3+2] Cycloaddition Reaction of Platinum-Containing Carbonyl Ylide". Chemistry: An Asian Journal 2016, Volumen 11, páginas 64-67. [Disponible en línea el 08.10.2015]. ISSN en línea: 1861-471X. DOI: 10.1002/asia.201500935. Ver página 64, resumen; página 65, esquema 2; página 66, esquemas 5 y 6 y tabla 1. | 1-22 |
| A | HANARI, T. et al. "Asymmetric Total Synthesis of (-)-Englerin through Catalytic Diastereo- and Enantioselective Carbonyl Ylide Cycloaddition". Chemistry: A European Journal 2015, Volumen 21, páginas 11671-11676. [Disponible en línea el 14.07.2015]. ISSN en línea: 1521-3765. DOI: 10.1002/chem.201502009. Ver página 11671, resumen; página 11672, tabla 1; página 11671, esquema 1; página 11673, esquema 6; página 11674, esquema 7. | 1-22 |
| A | WANG, J. et al. "Collective Total Synthesis of Englerin A and B, Orientalol E and F, and Oxyphyllol: Application of the Organocatalytic [4+3] Cycloaddition Reaction". Chemistry: A European Journal 2013, Volumen 19, páginas 2539-2547. ISSN en línea: 1521-3765. DOI: 10.1002/chem.201203467. Ver página 2539, resumen; página 2541, esquema 2; página 2544, esquema 9; página 2342, esquema 5; página 2343, esquema 6. | 1-22 |
| A | TRILLO, B. et al. "Gold-Catalyzed [4C+3C] Intramolecular Cycloaddition of Allenedienes: Synthetic Potential And Mechanistic Implications". Chemistry: A European Journal 2009, Volumen 15, páginas 3336-3339. [Disponible en línea el 19.02.2009]. ISSN en línea: 1521-3765. DOI: 10.1002/chem.20090164. Ver página 3336, columna 1, párrafo 1; página 3337, figura 2; página 3338, tabla 1 y esquema 1. | 1-22 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
09.02.2018

Examinador
G. Esteban García

Página
1/6



21 N.º solicitud: 201631261

22 Fecha de presentación de la solicitud: 28.09.2016

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

51 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | 56 Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|---|----------------------------|
| A | AKEE, R.K. et al. "Chlorinated Englerins with Selective Inhibition of Renal Cancer Cell Growth". Journal of Natural Products 2012, Volumen 75, páginas 459-463. [Disponible en línea el 26.01.2012]. ISSN en línea: 1520-6025. DOI: dx.doi.org/10.1021/np200905u. Ver página 459, resumen 1; página 461, esquema 1. | 1-22 |
| A | POUWER, R.H. et al. "Chemical Synthesis of the Englerins". Chemistry: An Asian Journal 2012, Volumen 7, páginas 22-35. [Disponible en línea el 08.12.2011]. Online ISSN: 1861-471X. DOI: 10.1002/asia.201100780. Ver página 25, esquema 3, página 26, esquema 6; página 27, esquema 9; página 30, Esquema 17. | 1-22 |

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
09.02.2018

Examinador
G. Esteban García

Página
2/6

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C07D493/08 (2006.01)

A61K31/35 (2006.01)

A61P31/18 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C07D, A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, REGISTRY, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, XPESP, NPL, EMBASE, NCBI, GOOGLE SCHOLAR

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 09.02.2018

Declaración

| | | |
|---|-----------------------|-----------|
| Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986) | Reivindicaciones 1-22 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |
| Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986) | Reivindicaciones 1-22 | SI |
| | Reivindicaciones | NO |

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

| Documento | Número Publicación o Identificación | Fecha Publicación |
|-----------|--|-------------------|
| D01 | LÓPEZ-SUÁREZ, L. et al. ChemMedChem 2016, Vol. 11, pp. 1003-1007 | 23.03.2016 |
| D02 | KUSAMA, H. et al. Chemistry: An Asian Journal 2016, Vol. 11, pp. 64-67 | 08.10.2015 |
| D03 | HANARI, T. et al. Chemistry: A European Journal 2015, Vol. 21, pp. 11671-11676 | 14.07.2015 |
| D04 | WANG, J. et al. Chemistry: A European Journal 2013, Vol. 19, pp. 2539-2547 | 2013 |
| D05 | TRILLO, B. et al. Chemistry: A European Journal 2009, Vol. 15, pp. 3336-3339 | 19.02.2009 |

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a un **procedimiento** de obtención de un compuesto de fórmula **I**, que incluye **englerina A** y análogos del mismo; un compuesto de fórmula **III** que comparte el esqueleto tricíclico de englerina A; una **composición farmacéutica** que comprende el compuesto de fórmula **III**; y el **uso** de **III** para la fabricación de un medicamento.

El documento D01 divulga una serie de análogos de (-)-englerina A, así como su síntesis mediante un procedimiento basado en una cicloadición estereoselectiva catalizada por oro (I), que permite acceder a derivados que poseen una insaturación en el anillo de ciclopentano (ver página 1003, resumen). Estos compuestos, que presentan una gran selectividad y actividad inhibitoria del crecimiento de células cancerígenas podrían tener aplicación en el tratamiento de carcinoma renal.

Los compuestos **9c-9m** divulgados se diferencian de los compuestos de fórmula **III** de la invención en la posición en que se encuentra el doble enlace en el anillo de cinco miembros (ver página 1005, esquema 3). Además, al igual que ocurre con los compuestos **11a** y **11b** también divulgados en este documento, el sustituyente en posición 4 del anillo de ciclopentano es metilo, que no se encuentra entre las posibilidades de R₃ para **III**. Por otro lado, el procedimiento de síntesis de la (-)-englerina A (**1**) y B (**2**) (y también de los análogos insaturados **9c-9m**) divulgado en el documento D01 se diferencia del procedimiento objeto de la reivindicación 1 de la solicitud en que utiliza como producto de partida para la cicloadición [2+2+2] un 1,6-enino de fórmula **5** (ver página 1003, esquema 1; página 1005, esquema 3), en lugar del alenodieno **II**.

El documento D02 divulga un procedimiento para la síntesis total de (±)-englerina A a partir de la γ,δ -inona **5**, siendo la etapa clave la preparación del esqueleto central de la molécula mediante una reacción de cicloadición [3+2] con demanda electrónica inversa de un iluro de carbonilo que contiene platino (ver página 64, resumen; ver página 65, esquema 2). El documento divulga también la síntesis de algunos análogos de englerina, como son los compuestos **13-16** o el precursor de englerina A que posee el grupo el grupo hidroxilo terminal en posición 9 protegido como *terc*-butildimetilsililo (ver página 66, esquemas 5 y 6 y tabla 1).

Del mismo modo, el documento D03 divulga un procedimiento para la síntesis total de (-)-englerina A mediante una cicloadición altamente selectiva del iluro de carbonilo de un α -diazó- β -cetoéster (**12**) con un dipolarófilo con estructura de etilviniléter (**13**) catalizada por Rh(II), que permite construir el esqueleto de oxabicyclo[3.2.1]octano (ver página 11671, resumen; página 11672, tabla 1). En el documento se hace referencia también a una aproximación sintética similar, en la que el iluro de carbonilo de partida posee ya el ciclopentano que estará presente en el núcleo de la molécula final (ver página 11671, esquema 1). En el documento se divulgan diversos análogos de englerina, como son los compuestos **7, 9, 29-33, 35, 36** (ver también página 11673, esquema 6; página 11674, esquema 7).

El documento D04 divulga un procedimiento para la síntesis total de englerina A y B, mediante la reacción de cicloadición [4+3] del furano **9** con el aldehído **10** que permite la formación del núcleo central de la molécula (ver página 2539, resumen; página 2541, esquema 2); así como una propuesta de ruta biosintética para dichas englerinas y compuestos similares estructuralmente, que son potencialmente útiles para la lucha contra el carcinoma renal, basada en una reacción de ciclación de farnesildifosfato (ver página 2544, esquema 9). En el documento se recogen también algunos compuestos análogos de englerina, como son los compuestos **22** y **24-27** (ver también página 2342, esquema 5; página 2343, esquema 6).

El documento D05 divulga un procedimiento de cicloadición [4C+3C] catalizada por platino entre dienos y alenos, que proporciona una ruta estereoselectiva hacia esqueletos de biciclo[5.3.0]decano útiles en síntesis de diversas moléculas de interés (ver página 3336, columna 1, párrafo 1; página 3337, figura 2). El procedimiento divulgado tiene características técnicas comunes al procedimiento de la invención, ya que ambos parten de un compuesto acíclico dieno-aleno y los compuestos obtenidos mediante este procedimiento, por tanto, poseen el mismo núcleo central que los compuestos de fórmula **III** de la solicitud (ver página 3338, tabla 1 y esquema 1). Sin embargo, los compuestos obtenidos en D05 se diferencian de los compuestos de la invención, principalmente, en los sustituyentes presentes en el núcleo central.

Por tanto, los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la invención. Ninguno de ellos, tomado solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un **procedimiento** de obtención de un compuesto de fórmula **I**, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula **II** con un catalizador de PtCl_2 y $\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$ (reivindicación independiente 1); un compuesto de fórmula **III** seleccionado entre los compuestos de fórmula **II**, que no incluye englerinas ni sus análogos en los que R_1 es H o Me; y, por tanto, tampoco hacia una **composición farmacéutica** que comprende **III** (reivindicación independiente 19); ni hacia el **uso** de **III** para la fabricación de un medicamento (reivindicación independiente 20).

En conclusión, se considera que el objeto de las reivindicaciones **1-22** reúne los requisitos de patentabilidad (novedad, actividad inventiva y aplicación industrial) establecidos en el Artículo 4.1 de la Ley de Patentes 11/1986.