

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 682 368**

51 Int. Cl.:

C07D 493/08 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.02.2015 PCT/US2015/014601**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.08.2015 WO15120140**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2015 E 15705869 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.05.2018 EP 3102581**

54 Título: **Derivados de aza-epoxi-guayano y tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

05.02.2014 US 201461936285 P
27.06.2014 US 201462018381 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.09.2018

73 Titular/es:

THE UNITED STATES OF AMERICA, AS REPRESENTED BY THE SECRETARY, DEPARTMENT OF HEALTH & HUMAN SERVICES (50.0%)
Office of Technology Transfer, National Institutes of Health, 6011 Executed, Boulevard, Suite 325, MSC 7660
Bethesda, MD 20892-7660, US y UNIVERSITY OF HAWAII (50.0%)

72 Inventor/es:

CHAIN, WILLIAM J.;
BEUTLER, JOHN A.;
FASH, DAVID;
FIGG, WILLIAM D.;
LI, ZHENWU;
PEER, CODY JOHN;
RAMOS, JOE WILLIAM y
SULZMAIER, FLORIAN J.

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 682 368 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de aza-epoxi-guayano y tratamiento del cáncer

5 **Antecedentes de la invención**

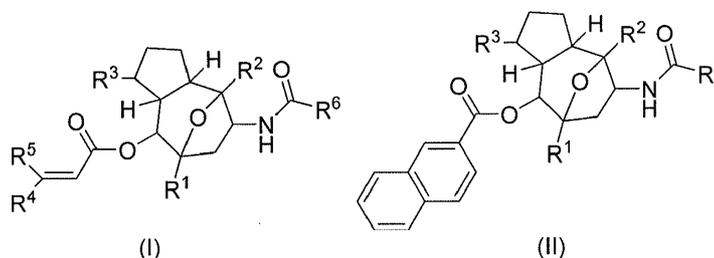
El cáncer es la principal causa de muerte; por ejemplo, el cáncer renal es un contribuidor importante a la morbimortalidad. Se han hecho intentos de identificar y aislar especialidades farmacéuticas para el tratamiento del cáncer a partir de materiales vegetales. Por ejemplo, se han encontrado determinadas especies de *Phyllanthus* en regiones tropicales y subtropicales del mundo y se han usado en medicinas tradicionales. Por ejemplo, se han propuesto determinados epoxi-guayanos y derivados; véase, por ejemplo, el documento WO 2009/088854 A1.

No obstante, existe el deseo de identificar o producir nuevos tratamientos para el cáncer, particularmente cáncer renal.

15 **Breve sumario de la invención**

La invención proporciona derivados de epoxi-guayano. Por tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):

20



o un epímero del mismo, en las que

25 R^1 es isopropilo o isopropilenilo,

R^2 y R^3 son independientemente alquilo C_1-C_6 ,

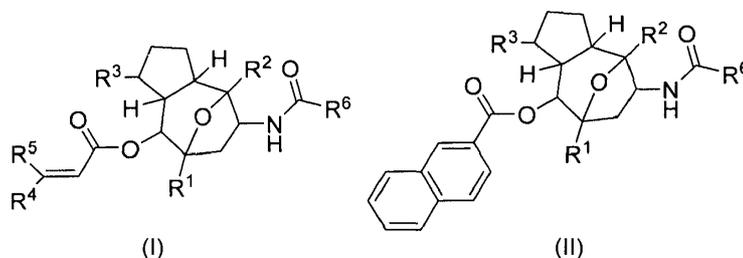
30 R^4 es arilo C_6-C_{10} o cicloalquilo C_3-C_8 , en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , halo o nitro,

R^5 es hidrógeno o alquilo C_1-C_6 , y

35 R^6 es alquilo C_1-C_6 , hidroxialquilo C_1-C_6 o fluoroalquilo C_1-C_6 .

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención.

40 La divulgación proporciona además un método de tratamiento de cáncer en un mamífero que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



45 o un epímero del mismo, en las que

R^1 es isopropilo o isopropilenilo,

R^2 y R^3 son independientemente alquilo C_1-C_6 ,

R⁴ es arilo C₆-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₈, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo o nitro,

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y

R⁶ es alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoralquilo C₁-C₆.

Los compuestos de la invención presentan ventajosamente biodisponibilidad oral y suficiente estabilidad como para de ese modo permitir la administración oral de los compuestos a un mamífero que lo necesita.

Breve descripción de las varias vistas del/de los dibujo(s)

Las figuras 1A-1I representan las curvas de dosis-respuesta para el compuesto 9 frente a diversas líneas de células cancerosas en una prueba de 60 células. La figura 1A representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de leucemia. La figura 1B representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La figura 1C representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de colon. La figura 1D representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer del SNC. La figura 1E representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de melanoma. La figura 1F representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de ovario. La figura 1G representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer renal. La figura 1H representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de próstata. La figura 1I representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de mama.

Las figuras 2A-2I representan las curvas de dosis-respuesta para el compuesto 12 frente a diversas líneas de células cancerosas en una prueba de 60 células. La figura 2A representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de leucemia. La figura 2B representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La figura 2C representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de colon. La figura 2D representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer del SNC. La figura 2E representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de melanoma. La figura 2F representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de ovario. La figura 2G representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer renal. La figura 2H representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de próstata. La figura 2I representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de mama.

Las figuras 3A-3I representan las curvas de dosis-respuesta para el compuesto 11 frente a diversas líneas de células cancerosas en una prueba de 60 células. La figura 3A representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de leucemia. La figura 3B representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La figura 3C representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de colon. La figura 3D representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer del SNC. La figura 3E representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de melanoma. La figura 3F representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de ovario. La figura 3G representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer renal. La figura 3H representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de próstata. La figura 3I representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de mama.

Las figuras 4A-4I representan las curvas de dosis-respuesta para el compuesto 10 frente a diversas líneas de células cancerosas en una prueba de 60 células. La figura 4A representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de leucemia. La figura 4B representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas. La figura 4C representa las curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de colon. La figura 4D representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer del SNC. La figura 4E representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de melanoma. La figura 4F representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de ovario. La figura 4G representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer renal. La figura 4H representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de próstata. La figura 4I representa curvas de dosis-respuesta frente a líneas celulares de cáncer de mama.

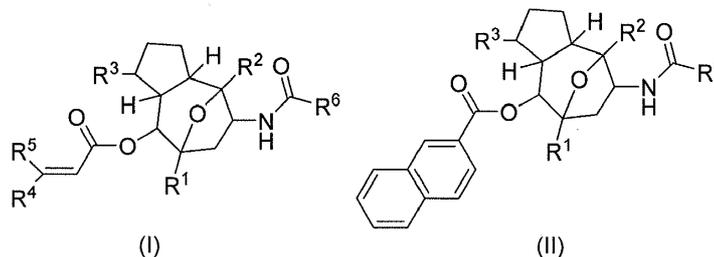
La figura 5 representa la concentración plasmática del compuesto 9 en ratones en función de la dosificación 30 minutos tras la alimentación por sonda oral del compuesto.

La figura 6 representa estructuras de compuestos según una realización de la invención.

La figura 7 representa la concentración plasmática del compuesto 9 en ratones en función del tiempo tras la alimentación por sonda oral de aproximadamente 20 mg/kg del compuesto.

Descripción detallada de la invención

La invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



5 o un epímero del mismo, en el que

R¹ es isopropilo o isopropilenilo,

R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₆,

10 R⁴ es arilo C₆-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₈, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo o nitro,

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y

15 R⁶ es alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.

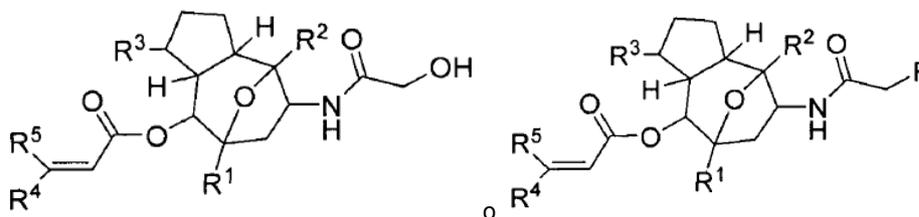
En determinadas realizaciones, R² y R³ son metilo.

20 En una realización, el compuesto es de fórmula (I).

En cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁶ es hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.

En determinadas realizaciones preferidas, el compuesto es

25



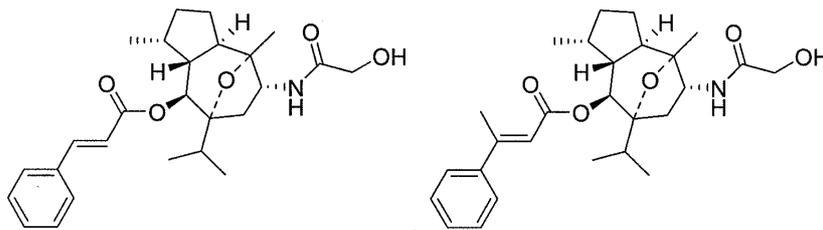
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁴ es arilo C₆-C₁₀.

30 En determinadas realizaciones, R⁴ es fenilo.

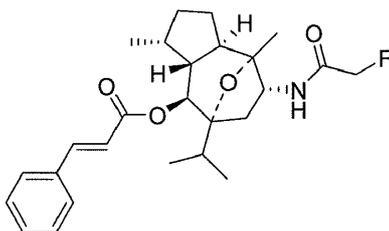
En cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁵ es hidrógeno o metilo.

En determinadas realizaciones particulares, el compuesto es

35



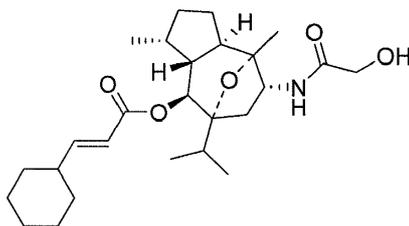
o



En determinadas realizaciones de fórmula (I) o fórmula (II), R⁴ es cicloalquilo C₃-C₈.

- 5 En cualquiera de las realizaciones anteriores, R⁵ es hidrógeno.

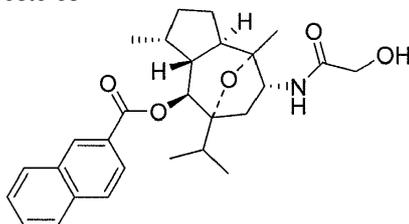
En una realización particular, el compuesto es



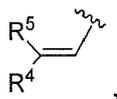
- 10 En determinadas realizaciones, el compuesto es de fórmula (II).

En determinadas de estas realizaciones, R⁵ es hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.

- 15 En una realización particular, el compuesto es

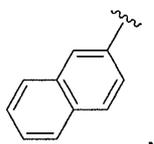


- Los compuestos de fórmula (I) y fórmula (II) pueden prepararse mediante cualquier metodología de síntesis adecuada. Por ejemplo, en una realización, tal como se representa a continuación, puede prepararse el compuesto 20 100 basándose en el procedimiento descrito en Z. Li *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2011, 133(17): 6553-6556. El compuesto 100 puede acilarse usando cualquier agente acilante adecuado, por ejemplo, un cloruro de ácido, anhídrido de ácido, anhídrido mixto, ácido carboxílico, y similares, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, dimetilaminopiridina, mezclas de las mismas, y similares, o en presencia de un agente de condensación, por ejemplo, dicitlohexilcarbodiimida, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida, HATU, y similares, 25 en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, piridina, y similares, para proporcionar el compuesto 101. El grupo carbonilo del compuesto 101 puede reducirse usando cualquier agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio y similares, en un disolvente adecuado, por ejemplo metanol y similares, para proporcionar el compuesto 102. El grupo hidroxilo del compuesto 102 puede convertirse en un grupo saliente adecuado ("OL"), por ejemplo, un grupo imidazolsulfonilo, grupo metanosulfonilo, grupo p-toluenosulfonilo, y similares, haciendo reaccionar el compuesto 102 con, por ejemplo, N,N"-sulfurildiimidazol, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de p-toluenosulfonilo, y similares en presencia de una base, por ejemplo, hexametildisilazano de litio, hidruro de sodio, t-butóxido de potasio, y similares, en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, tetrahidrofurano, dietil éter, y similares, para proporcionar el compuesto 103. El compuesto 103 puede hacerse reaccionar con un nucleófilo de nitrógeno, por ejemplo, azida de sodio, en cualquier disolvente adecuado, 35 por ejemplo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, y similares, para proporcionar, por ejemplo, el compuesto de azido 104. Cuando el nucleófilo de nitrógeno es una azida, el compuesto de azido 104 puede reducirse usando cualquier agente reductor adecuado, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica, reducción con zinc, y similares, en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, metanol, etanol, y similares, para proporcionar el compuesto de amino 105. El compuesto 105 puede acilarse usando cualquier agente acilante adecuado, por ejemplo, ácido glicólico, ácido fluoroacético, y similares, usando cualquier agente de acoplamiento adecuado, por ejemplo, clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida y similares, en presencia de cualquier catalizador adecuado, por ejemplo, N-hidroxibenzotriazol y similares, en presencia de cualquier base adecuada, por ejemplo, base de Hünig y similares, en cualquier disolvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida y similares, para proporcionar el compuesto objetivo 106. "R" en los compuestos 101-106 puede ser un fragmento de la estructura:

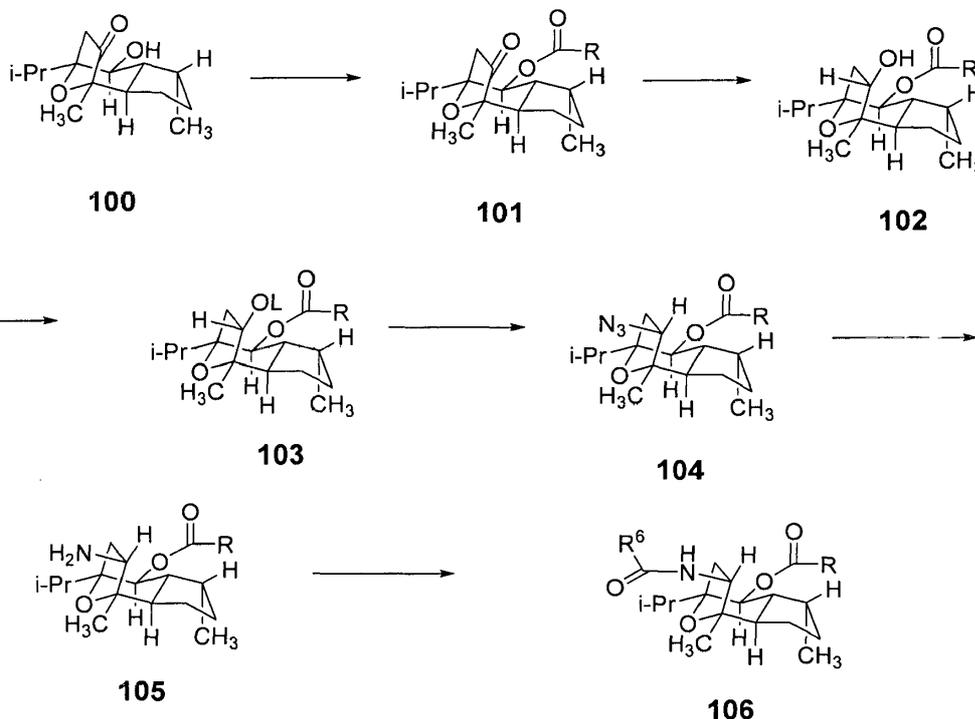


en la que R^4 y R^5 son tal como se describe en el presente documento, o un fragmento de la estructura:

5



tal como se describe en el presente documento.



10

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o epímero tal como se describió anteriormente.

15

La divulgación también proporciona un método de tratamiento de cáncer en un animal que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto o epímero de cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente. El cáncer puede ser cualquier cáncer adecuado, por ejemplo, leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer del SNC, sarcoma de Ewing y cáncer de ovario, particularmente cáncer renal, cáncer de mama o sarcoma de Ewing.

20

Según una realización de la invención, las aza-englerinas, particularmente los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31, tal como se muestra en la figura 5, son activas contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de líneas celulares de cáncer renal, por ejemplo, 786-0, A-498, ACHN, CAKI-1, RXF 393, SN 12C, TK-10 y UO-31. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama, por ejemplo, MCF7, MDA-MB-231/ATCC, HS 578T, BT-549, T-47D y MDA-MB-468. Según una realización de la invención, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos frente a líneas celulares de cáncer del SNC, por ejemplo, SF-268, SF-295, SF-539, SNB-19, SNB-75 y U251. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de líneas celulares de cáncer de ovario, por ejemplo, IGROV1, OVCAR-3, OVCAR-5, OVCAE-8, NCI/ADR-RES y Sk-OV-3. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de líneas celulares de cáncer de colon, por ejemplo, COLO 205, HCT-116, HCT-15, HT29, KM12 y SW-620. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de líneas celulares de leucemia, por ejemplo, CCRF-CEM, HL-60(TB), K-562, MOLT-4, RPMI-8226 y SR. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de

25

30

5 líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas, por ejemplo, A549/ATCC, EKVX, HOP-62, HOP-92, NCI-H226, NCI-H23, NCI-H322M, NCI-H460 y NCI-H522. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de líneas celulares de melanoma, por ejemplo, LOX IMVI, MALME-3M, M14, MDA-MB-435, SK-MEL-2, SK-MEL-28, SK-MEL-5, UACC-257 y UACC-62. Según una realización, los compuestos 9, 10, 11, 12 y 31 son activos contra, por ejemplo, la disminución del crecimiento de, líneas celulares de cáncer de próstata, por ejemplo, PC-3 y DU-145. Por ejemplo, estos compuestos tienen una GI₅₀ o CI₅₀ de 1 μM o menos, preferiblemente 0,1 μM o menos.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "tratar" no implica necesariamente la eliminación completa de un cáncer. Más bien, hay grados variables de tratamiento que un experto habitual en la técnica reconoce que tienen un efecto beneficioso o terapéutico. En este sentido, el cáncer puede tratarse en cualquier medida a través del presente método inventivo. Por ejemplo, al menos el 10% (por ejemplo, al menos el 20%, el 30% o el 40%) del crecimiento de un tumor canceroso se inhibe deseablemente tras la administración de un compuesto descrito en el presente documento. Preferiblemente, al menos el 50% (por ejemplo, al menos el 60%, el 70% o el 80%) del crecimiento de un tumor canceroso se inhibe tras la administración de un compuesto descrito en el presente documento. Más preferiblemente, al menos el 90% (por ejemplo, al menos el 95%, el 99% o el 100%) del crecimiento de un tumor canceroso se inhibe tras la administración de un compuesto descrito en el presente documento. Además o alternativamente, el método dado a conocer puede usarse para inhibir la metástasis de un cáncer.

20 Un aspecto de la presente divulgación implica la activación de la proteína de choque térmico 70 (HSP70). Las proteínas de choque térmico (HSP) son la familia más grande de proteínas chaperonas moleculares reguladas transcripcionalmente que responden al estrés celular. Las HSP ayudan en la reparación del daño de proteínas y la supervivencia de funciones celulares normales. Las personas hiperglucémicas y con resistencia a la insulina tienen una expresión reducida del gen y la proteína HSP70. HSP70 ayuda en el plegamiento y replegamiento de proteínas. El factor de choque térmico 1 (HSF1) media en la mayor parte de la activación transcripcional uniéndose a elementos de choque térmico en la región promotora de los genes de HSP, siendo la más abundante la transcripción resultante de ARNm de HSP70. En células en reposo, HSF1 se compleja con diversas proteínas de choque térmico tales como HSP70 y/o HSP90. Tras el estrés, las proteínas dañadas abundan y liberan el factor de choque térmico a partir de su complejo de HSP70 o HSP90. Este proceso establece la fase para la trimerización, translocación nuclear y fosforilación de HSF1, que son todos requisitos previos para su unión a los segmentos de nucleótidos especiales, denominados elementos de choque térmico en la región promotora de los genes de HSP. HSF1 experimenta por modificaciones tales como trimerización, fosforilación y acetilación así como inhibición por retroalimentación de producto para modular el ciclo de activación-atenuación.

35 La inducción de HSP no sólo protege a las proteínas *de novo* que están traduciendo a través del retículo endoplasmático, sino que también protege a las proteínas oxidadas y regula por incremento mecanismos antioxidantes intracelulares, que juntos minimizan el estado inflamatorio crónico asociado con la resistencia a la insulina. Véase, por ejemplo, Kavanagh, K., *et al.* Am. J Physiol Endocrinol Metab. 300: E894-E901, 2011, que también muestran que la restauración de las deficiencias de HSP70 mejora la tolerancia a la glucosa en monos diabéticos. También se sabe que HSP70 previene el daño al músculo cardíaco tanto mediante isquemia como reperfusión. Curie *et al.*, Heat-shock response is associated with enhanced postischemic ventricular recovery, Cir. Res. 63, 395-397 (1988). Los organismos envejecidos contienen una cantidad aumentada de proteínas plegadas erróneamente, y la inducción de HSP70 está alterada tanto en ratas como en seres humanos envejecidos. La inducción de proteínas de choque térmico también conduce a un aumento de la esperanza de vida en levaduras, *Drosophila* o *C. elegans*.

50 Según una realización, la divulgación proporciona un método de tratamiento de un animal para una enfermedad o estado asociado con resistencia a la insulina que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o (II) o un epímero del mismo.

55 Según una realización de la presente invención, la enfermedad o estado asociado con resistencia a la insulina es diabetes, obesidad, inflamación, síndrome metabólico, enfermedad de ovario poliquístico, arteriosclerosis, esteatosis hepática no alcohólica, anomalía de la reproducción en un sujeto femenino y anomalía del crecimiento. En una realización, la enfermedad asociada con resistencia a la insulina diabetes tipo 1 y/o tipo 2, particularmente diabetes tipo 2.

60 La enfermedad o síndrome de ovario poliquístico es un estado en el que hay un desequilibrio de las hormonas sexuales femeninas de una mujer. El desequilibrio de las hormonas puede provocar cambios en el ciclo menstrual, por ejemplo, periodos ausentes o periodos menstruales irregulares, desarrollo de características del sexo masculino, cambios en la piel, por ejemplo, acné o bordes cutáneos oscuros o gruesos alrededor de las axilas, las ingles, el cuello y los pechos, quistes pequeños en los ovarios, dificultades para quedarse embarazada y otros problemas.

65 La obesidad se refiere a grasa corporal en exceso. La obesidad está asociada con un aumento en la incidencia de diabetes, hipertensión, niveles aumentados de triglicéridos de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles disminuidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL),

todos los cuales son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular. La obesidad es también un factor de riesgo conocido para esteatosis hepática no alcohólica, hipertensión, accidente cerebrovascular, enfermedad de la vesícula biliar, osteoartritis, apnea del sueño obstructiva y otros problemas de la respiración, así como algunas formas de cáncer.

5 Según una realización de la invención, el tratamiento de arteriosclerosis incluye retrasar o evitar el desarrollo de arteriopatía coronaria, accidente cerebrovascular o enfermedad vascular periférica. Según una realización de la invención, el tratamiento de esteatosis hepática incluye retrasar o impedir la progresión de la cirrosis del hígado.

10 En una realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un animal infectado por VIH que comprende coadministrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo.

15 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un animal infectado por VLTH que comprende coadministrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo y al menos un agente antiviral.

20 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de aumento de la actividad de células CD4+ infectadas latentes de un animal que porta VIH que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo.

25 En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de inhibición de la activación y el número de Treg en un animal que porta VLTH que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo.

En otra realización, la presente divulgación proporciona un método de disminución de la expresión de Glut1 en una célula ATL en un animal que porta VLTH que comprende administrar al animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo.

30 La divulgación proporciona métodos para usar un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo como terapia adyuvante para pacientes infectados por VIH1, pacientes que tienen SIDA, pacientes que tienen ATL y otros pacientes inmunodeficientes que portan infección viral.

35 Según algunas realizaciones, el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo se administra como adyuvante en combinación con un agente antiviral o combinación de agentes. Por ejemplo, en algunas realizaciones, la formulación combinatoria puede incluir uno o más compuestos de un protocolo de terapia antirretroviral de gran actividad (protocolos de TARGA) en combinación con un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo, entre otras combinaciones. Otras formulaciones combinatorias pueden, por ejemplo, incluir un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo y/o compuestos eficaces en el tratamiento de las infecciones oportunistas del SIDA así como compuestos de protocolos de TARGA. En otras realizaciones, la formulación combinatoria puede incluir uno o más agentes quimioterápicos adicionales.

45 Para poner en práctica los métodos de administración coordinada de la divulgación, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo puede administrarse, simultánea o secuencialmente, en un protocolo de tratamiento coordinado con uno o más de los agentes terapéuticos secundarios o adjuntos en el presente documento. Por tanto, en determinadas realizaciones se administra el compuesto de fórmula (I) de manera coordinada con un agente diferente, o cualquier otro agente terapéutico secundario o adjunto contemplado en el presente documento, usando formulaciones diferenciadas o una formulación combinatoria tal como se describió anteriormente (es decir, que comprende tanto el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo, como otro agente terapéutico). Esta administración coordinada puede realizarse simultánea o secuencialmente en cualquier orden, y puede haber un periodo de tiempo mientras que sólo uno o ambos (o todos) agentes terapéuticos activos ejercen individual y/o colectivamente sus actividades biológicas.

55 En una realización, tales métodos de tratamiento coordinado pueden, por ejemplo, seguir o derivarse de diversos protocolos de terapia antirretroviral de gran actividad (protocolos de TARGA) e incluyen regímenes tales como, pero sin limitarse a, dos inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos más uno o más inhibidores de proteasa o inhibidores de transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos con un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo, entre otras combinaciones. Otros métodos de tratamiento coordinado pueden incluir, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo y/o tratamientos para infecciones oportunistas así como compuestos de protocolos de TARGA. Un aspecto distintivo de todos de tales métodos de tratamiento coordinado es que el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo ejerce al menos algo de actividad, lo que produce una respuesta clínica favorable conjuntamente con una respuesta clínica complementaria que disminuye síntomas del SIDA, o distinta, proporcionada el agente terapéutico secundario o adjunto. A menudo, la administración coordinada del compuesto con el agente terapéutico secundario o adjunto producirá efectos terapéuticos o profilácticos mejorados en el sujeto más allá de un efecto terapéutico provocado por el compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo, o el agente terapéutico secundario o adjunto

administrado solo. Esta calificación contempla tanto efectos directos como efectos indirectos.

Dentro de realizaciones a modo de ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o fórmula (II) o un epímero del mismo se administrará de manera coordinada (simultánea o secuencialmente, en formulación/formulaciones combinada(s) o diferenciada(s)), con uno o más agentes de tratamiento secundarios, u otros agentes terapéuticos indicados o adjuntos, por ejemplo, seleccionados de, por ejemplo, inhibidores de proteasa, incluyendo, pero sin limitarse a, saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, tipranavir y amprenavir; inhibidores de transcriptasa inversa nucleosídicos incluyendo pero sin limitarse a, zidovudina, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, emtricitabina, disoproxilfumarato de tenofovir, AVX754 y abacavir; inhibidores de transcriptasa inversa no nucleosídicos incluyendo, pero sin limitarse a, nevaripina, delavirdina, calanolida A, TMC125 y efavirenz; fármacos de combinación incluyendo, pero sin limitarse a, efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilfumarato, lamivudina/zidovudina, abacavir/lamivudina, abacavir/lamivudina/zidovudina, emtricitabina/disoproxilfumarato de tenofovir, sulfametoxazol/trimetoprima y lopinavir/ritonavir; inhibidores de la entrada y fusión, incluyendo, pero sin limitarse a, enfuvirtida, AMD070, BMS-488043, fozivudina tidoxilo, GSK-873,140, PRO 140, PRO 542, péptido T, SCH-D, TNX-355 y UK-427,857; tratamientos pero sin limitarse a, para infecciones oportunistas y otros estados asociados con SIDA y VIH incluyendo, pero sin limitarse a, aciclovir, adefovir dipivoxilo, aldesleucina, anfotericina b, azitromicina, hidroxiapatita de calcio, claritromicina, doxorubicina, dronabinol, entecavir, epoetina alfa, etopósido, fluconazol, ganciclovir, inmunoglobulinas, interferón alfa-2, ionomicina, isoniazida, itraconazol, megestrol, paclitaxel, peginterferón alfa-2, pentamidina, poli-1-ácido láctico, ribavirina, rifabutina, rifampina, somatropina, testosterona, trimetrexato y valganciclovir; inhibidores de integrasa incluyendo, pero sin limitarse a, GS 9137, MK-0518; microbicidas, incluyendo, pero sin limitarse a, BMS-378806, C31G, carbopol 974P, carragenano, sulfato de celulosa, cianovirina-N, sulfato de dextrano, hidroxietilcelulosa, PRO 2000, SPL7013, tenofovir, y UC-781, e IL-2.

Según la invención, el término "animal" incluye un mamífero tal como, sin limitación, el orden Rodentia, tal como ratones, y el orden Lagomorpha, tal como conejos. Se prefiere que los mamíferos sean del orden Carnivora, incluyendo felinos (gatos) y caninos (perros). Se prefiere más que los mamíferos sean del orden Artiodactyla, incluyendo bovinos (vacas) y porcinos (cerdos) o del orden Perissodactyla, incluyendo equinos (caballos). Lo más preferido es que los mamíferos sean del orden Primates, cébidos o simioides (monos) o del orden Antropoide (seres humanos y simios). Un mamífero especialmente preferido es el ser humano.

El compuesto (o epímero del mismo) se administra en una dosis suficiente para tratar el cáncer. Tales dosis se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, el Physicians' Desk Reference (2004)). Los compuestos pueden administrarse usando técnicas tales como las descritas en, por ejemplo, Wasserman *et al.*, Cancer, 36, págs. 1258-1268 (1975) y Physicians' Desk Reference, 58ª ed., Thomson PDR (2004).

Pueden determinarse dosis y regímenes de dosificación adecuados mediante técnicas convencionales de hallazgo de intervalos conocidas por los expertos habituales en la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menores que la dosis óptima del compuesto de la presente invención. Después de eso, las dosificaciones se aumentan en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. El presente método puede implicar la administración de aproximadamente 0,1 µg a aproximadamente 50 mg de al menos un compuesto de la invención por kg de peso corporal del individuo. Para un paciente de 70 kg, se usarían más comúnmente dosificaciones de desde aproximadamente 10 µg hasta aproximadamente 200 mg del compuesto de la invención, dependiendo de la respuesta fisiológica del paciente, por ejemplo, tal como se determina midiendo antígenos específicos de cáncer u otros parámetros medibles relacionados con la carga tumoral de un paciente.

El portador (o excipiente) farmacéuticamente aceptable es preferiblemente uno que es químicamente inerte para el compuesto de la invención y uno que no tiene efectos secundarios perjudiciales o toxicidad en las condiciones de uso. Tales portadores farmacéuticamente aceptables incluyen preferiblemente solución salina (por ejemplo, solución salina al 0,9%), Cremophor EL (que es un derivado de aceite de ricino y óxido de etileno disponible de Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) (por ejemplo, el 5% de Cremophor EL/el 5% de etanol/el 90% de solución salina, el 10% de Cremophor EL/el 90% de solución salina o el 50% de Cremophor EL/el 50% de etanol), propilenglicol (por ejemplo, el 40% de propilenglicol/el 10% de etanol/el 50% de agua), polietilenglicol (por ejemplo, el 40% de PEG 400/el 60% de solución salina) y alcohol (por ejemplo, el 40% de etanol/el 60% de agua). Un portador farmacéutico preferido es polietilenglicol, tal como PEG 400, y particularmente una composición que comprende el 40% de PEG 400 y el 60% de agua o solución salina. Otros portadores farmacéuticos preferidos son Labrasol™ (por ejemplo, polioxilglicéridos de caprilcaproilo y glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-8) y aceite de semilla de soja. La elección del portador se determinará en parte por el compuesto particular elegido, así como por el método particular usado para administrar la composición. Por consiguiente, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención.

Las siguientes formulaciones para administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, interperitoneal, rectal y vaginal son meramente a modo de ejemplo y de ningún modo limitativas. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, por vía intraarterial, por vía subcutánea, por vía intradérmica, por vía intratecal o por vía intramuscular. Por tanto, la invención proporciona composiciones para administración parenteral que comprenden una disolución del compuesto

de la invención disuelto o suspendido en un portador aceptable adecuado para administración parenteral, incluyendo disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, isotónicas.

5 Globalmente, los requisitos para portadores farmacéuticos eficaces para composiciones parenterales los conocen bien los expertos habituales en la técnica. Véase *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Company, Filadelfia, PA, Banker y Chalmers, eds., páginas 238-250 (1982) y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4^a ed., páginas 622-630 (1986). Tales composiciones incluyen disoluciones que contienen antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes
10 espesantes, estabilizadores y conservantes. El compuesto puede administrarse en un diluyente fisiológicamente aceptable en un portador farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, un alcohol, tal como etanol, isopropanol (por ejemplo, en aplicaciones tópicas) o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, dimetilsulfóxido, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres, tales como poli(etilenglicol) 400, un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso
15 acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

20 Los aceites útiles en formulaciones parenterales incluyen aceites de vaselina, animales, vegetales y sintéticos. Los ejemplos de aceites útiles en tales formulaciones incluyen aceite de cacahuete, de semilla de soja, de sésamo, de semilla de algodón, de maíz, de oliva, de vaselina y mineral. Los ácidos grasos adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico. Oleato de etilo y miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados.

25 Los jabones adecuados para su uso en formulaciones parenterales incluyen sales de metal alcalino graso, amonio y trietanolamina, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos tales como, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no iónicos tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácido graso y copolímeros de polioxietileno-
30 polipropileno, (d) detergentes anfóteros tales como, por ejemplo, alquil-β-aminopropionatos y sales de 2-alquilimidazolina-amonio cuaternario, y (e) mezclas de los mismos.

35 Las formulaciones parenterales contendrán normalmente desde aproximadamente el 0,5% o menos hasta aproximadamente el 25% o más en peso de un compuesto de la invención en disolución. Pueden usarse conservantes y tampones. Con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de desde aproximadamente 12 hasta aproximadamente 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones oscilará normalmente entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 15% en peso. Los tensioactivos adecuados
40 incluyen ésteres de ácido graso de polietilensorbitano, tales como monooleato de sorbitano y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol. Las formulaciones parenterales pueden presentarse en recipientes sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que requiere sólo la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones,
45 inmediatamente antes de su uso. Pueden prepararse disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50 Los expertos en la técnica conocen bien formulaciones tópicas, incluyendo las que son útiles para la liberación transdérmica de fármacos, y son adecuadas en el contexto de la presente invención para su aplicación a la piel.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz de un compuesto de la invención disuelta en diluyentes, tales como agua, solución salina o zumo de naranja; (b) cápsulas, sobres, comprimidos, pastillas para chupar y trociscos, que contienen cada uno una cantidad predeterminada del compuesto de la invención, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido
55 apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo, etanol, alcohol bencílico y los alcoholes de polietileno, o bien con o bien sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Las formas de cápsula pueden ser del tipo de gelatina de vaina dura o blanda habituales que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio y almidón de maíz. Las formas de comprimido pueden incluir uno o más de lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábiga, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa
60 sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes aromatizantes y excipientes farmacológicamente compatibles. Las formas de pastilla para chupar pueden comprender el componente de compuesto en un aroma, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto, así
65 como pastillas que comprenden un compuesto de la invención en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o

sacarosa y goma arábica, emulsiones, geles, y similares que contienen, además del compuesto de la invención, tales excipientes tal como se conocen en la técnica.

5 Un compuesto o epímero de la presente invención, solo o en combinación con otros componentes adecuados, puede prepararse en formulaciones de aerosol para administrarse por medio de inhalación. Un compuesto o epímero de la invención se suministra preferiblemente en forma finamente dividida junto con un tensioactivo y propelente. Los porcentajes típicos de los compuestos de la invención pueden ser de aproximadamente el 0,01% a aproximadamente el 20% en peso, preferiblemente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% en peso. El tensioactivo debe ser, por supuesto, no tóxico, y preferiblemente soluble en el propelente. Representativos de 10 tales tensioactivos son los ésteres o ésteres parciales de ácidos grasos que contienen desde 6 hasta 22 átomos de carbono, tales como ácidos caproico, octanoico, laúrico, palmítico, esteárico, linoleico, linolénico, olestérico y oleico con un alcohol polihidroxilado alifático o su anhídrido cíclico. Pueden emplearse ésteres mixtos, tales como glicéridos mixtos o naturales. El tensioactivo puede constituir desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% en peso de la composición, preferiblemente desde aproximadamente el 0,25% hasta 15 aproximadamente el 5%. El resto de la composición es habitualmente propelente. También puede incluirse un portador según se desee, por ejemplo, lecitina, para administración intranasal. Estas formulaciones de aerosol pueden colocarse en propelentes presurizados aceptables, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno, y similares. También pueden formularse como productos farmacéuticos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador. Tales formulaciones de pulverizador pueden usarse para pulverizar la 20 mucosa.

Adicionalmente, el compuesto o epímero de la invención puede prepararse en supositorios mezclando con una variedad de bases, tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o 25 fórmulas de pulverizador que contienen, además del componente de compuesto, portadores tal como se conoce en la técnica que son apropiados.

La concentración del compuesto o epímero en las formulaciones farmacéuticas puede variar, por ejemplo, desde 30 menos de aproximadamente el 1%, habitualmente a o al menos aproximadamente el 10%, hasta tanto como del 20% al 50% o más en peso, y puede seleccionarse principalmente mediante los volúmenes de fluido, y las viscosidades, según el modo particular de administración seleccionados.

Por tanto, una composición farmacéutica típica para infusión intravenosa podría constituirse para que contuviera 35 250 ml de disolución de Ringer estéril, y 100 mg de al menos un compuesto de la invención. Los métodos reales para preparar compuestos administrables por vía parenteral de la invención los conocerán o resultarán evidentes para los expertos en la técnica y se describen en más detalle en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science (17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985).

Un experto habitual en la técnica apreciará que, además de las composiciones farmacéuticas descritas 40 anteriormente, el compuesto de la invención puede formularse como complejos de inclusión, tales como complejos de inclusión de ciclodextrina, o liposomas. Los liposomas pueden servir para dirigir un compuesto de la invención a un tejido particular, tal como tejido linfoide o células hepáticas cancerosas. También pueden usarse liposomas para aumentar la semivida de un compuesto de la invención. Están disponibles muchos métodos para preparar liposomas, tal como se describe en, por ejemplo, Szoka *et al.*, Ann. Rev. Biophys. Bioeng., 9, 467 (1980) y las 45 patentes estadounidenses 4.235.871, 4.501.728, 4.837.028 y 5.019.369.

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la invención pero, por supuesto, no debe interpretarse de ningún modo que limitan su alcance.

50 Información general: Todas las reacciones se realizaron en matraces de fondo redondo secados a la llama o en horno de una única boca equipados con tapones de caucho bajo una presión de argón positiva, a menos que se indique otra cosa. Los líquidos sensibles al aire y la humedad se transfirieron por medio de una jeringa o cánula de acero inoxidable. Las disoluciones orgánicas se concentraron mediante evaporación rotatoria por debajo de 35°C a 10 Torr (bomba de vacío de diafragma) a menos que se indique otra cosa. La cromatografía en capa fina (CCF) 55 analítica se realizó usando placas de vidrio recubiertas previamente con gel de sílice (0,25 mm, tamaño de poro de 60-A, malla de 230-400, Sorbent Technologies) impregnado con un indicador fluorescente (254 nm). Las placas de CCF se visualizaron mediante exposición a luz ultravioleta (UV), luego se tiñeron mediante inmersión en disolución dinitrofenilhidrazina (DNP) ácida acuosa, molibdato de amonio cérico (CAM) o disolución de permanganato de potasio (KMnO₄) básica acuosa, seguido por un breve calentamiento sobre una placa caliente (215°C, 1Q.-30 s). La cromatografía ultrarrápida se realizó tal como describieron Still *et al.* 1 empleando gel de sílice (tamaño de poro de 60-A, 40-63 µm, calidad convencional, Sorbent Technologies). 60

Materiales: Se usaron reactivos y disolventes comerciales tal como se recibieron con las siguientes excepciones. Se purificaron trietilamina, diclorometano, etil éter, dimetilsulfóxido, tetrahidrofurano, hexano, tolueno y benceno 65 mediante el método de Pangborn, *et al.* Se destilaron 2-cloropropanoato, 3-metil-2-butanona, hexametildisilazano y N,N-diisopropilamina a partir de hidruro de calcio bajo una atmósfera de argón a 760 Torr. Se destilaron

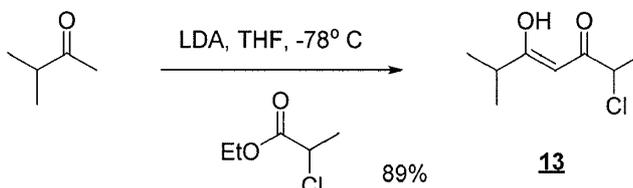
hexametilfosforamida (HMPA) y N,N-dimetilformamida (DMF) a partir de hidruro de calcio a presión reducida (0,1 Torr) y se almacenaron bajo argón. Se recristalizó 1,2-diyodoetano en etil éter y se almacenó bajo una atmósfera de argón. Se secó a la llama a vacío cloruro de litio (0,1 Torr, 10 min), se enfrió bajo una atmósfera de argón y se almacenó el sólido secado a 150°C (horno de secado, 760 Torr); se secó también a la llama a vacío el sólido secado (0,1 Torr, 10 min) inmediatamente antes de su uso. Se determinó la molaridad de las disoluciones de n-butil-litio mediante valoración frente a ácido difenilacético como indicador (promedio de tres determinaciones). Cuando se indica, los disolventes se desoxigenaron antes de su uso burbujeando con argón durante 20 minutos.

Instrumentación: Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y los espectros de resonancia magnética nuclear de carbono (^{13}C -RMN) en espectrómetros de RMN Varian Mercury 300 MHz/75 MHz o Varian INOVA 500 MHz/125 MHz a 23°C. Los desplazamientos químicos de protón se expresan en partes por millón (ppm, escala de δ) campo abajo a partir de tetrametilsilano y se referencian a protio residual en el disolvente de RMN (CHCl_3 : δ 7,26, CD_2HOD : δ 3,31, $\text{CD}_3\text{SOCD}_2\text{H}$: δ 2,50). Los desplazamientos químicos de carbono se expresan en partes por millón (ppm, escala de δ) campo abajo a partir de tetrametilsilano y se referencian a la resonancia de carbono del disolvente de RMN (CDCl_3 : δ 77,00, CD_3OD : δ 49,00, CD_3SOCD_3 : δ 39,52). Los datos se representan tal como sigue: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, a = ancho, ap. = aparente), integración y constante de acoplamiento (J) en hercios (Hz). Los espectros infrarrojos (IR) se obtuvieron usando un espectrofotómetro Perkin Elmer 1600 FT-IR referenciado a un patrón de poliestireno y los datos se representan como frecuencia de absorción (cm^{-1}). Las rotaciones ópticas se determinaron usando un polarímetro JASCO-DIP-370 equipado con una fuente de lámpara de sodio (589 nm). Las lecturas notificadas son el promedio de tres determinaciones para cada muestra. Se obtuvieron espectros de masas de alta resolución usando un sistema de CL cuaternario Agilent 1100 acoplado a un instrumento Agilent 6210 CL/MSD-TOF equipado con una fuente de ESI o APCI.

EJEMPLO 1

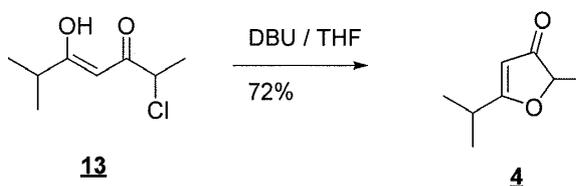
Este ejemplo demuestra la síntesis de compuestos según una realización de la invención.

El siguiente procedimiento para la preparación de la 3-furanona conocida 4 (S.K. Mukerji *et al.*, 1983, Tetrahedron 39: 2231-2235) se adaptó de un informe de la bibliografía para la síntesis de 3-sililoxifuranos (J.D. Winkler *et al.*, Org. Lett. 2005, 7: 387-389).



Se añadió una disolución de n-butil-litio (2,50 M, 14,4 ml, 36,0 mmol, 1,20 equiv.) a una disolución con agitación de N,N-diisopropilamina (5,34 ml, 38,0 mmol, 1,26 equiv.) en tetrahidrofurano (250 ml) a -78°C. Se calentó la disolución resultante brevemente hasta 0°C, se enfrió entonces hasta -78°C tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de 3-metil-2-butanona (3,20 ml, 30,0 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 min, tras lo cual se añadió 2-cloropropanoato de etilo (4,20 ml, 33,0 mmol, 1,10 equiv.). Se permitió que la mezcla resultante se calentara hasta 23°C y se agitó a esa temperatura durante 8 h. Se enfrió la disolución amarilla resultante hasta 0°C y se extinguió con disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (30 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 4%-hexanos) proporcionó 13 (4,60 g, 89%) como un aceite incoloro. Clorodacetona 13: CCF: acetato de etilo al 4%-hexanos, $R_f = 0,50$ (UV, KMnO_4). ^1H -RMN: (300 MHz, CDCl_3). δ : 5,84 (s, 1H), 4,38 (q, J = 6,9 Hz, 1H), 2,58-2,49 (m, 1H), 1,68 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 6H). ^{13}C -RMN: (75 MHz, CDCl_3). δ : 198,6, 192,1, 94,8, 56,6, 36,7, 21,9, 19,5. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2974, 1604. EMAR: ESI $[M + H]^+$ Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClO}_2$: 177,0677. Hallado: 177,0675.

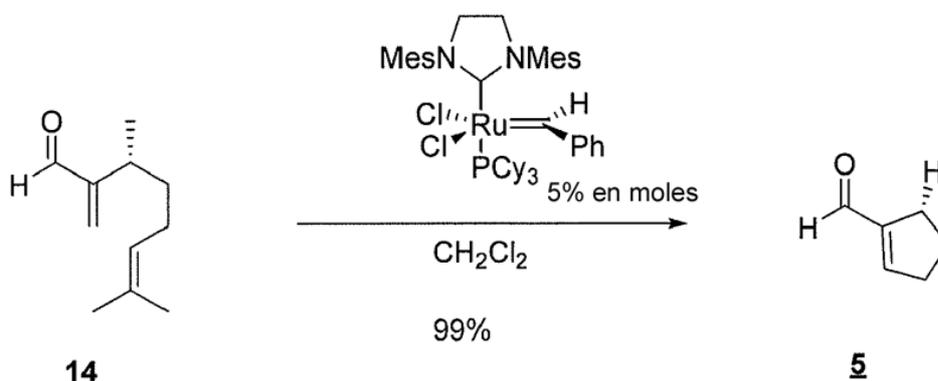
Lo siguiente describe una preparación del compuesto 4.



Se añadió gota a gota 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (6,00 ml, 40,0 mmol, 1,40 equiv.) a una disolución con

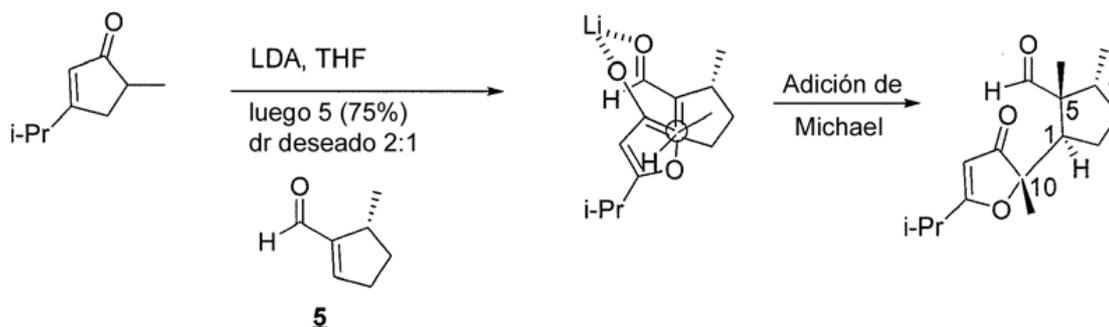
agitación de 13 (3,50 g, 28,5 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (100 ml) a 23°C. Se formó inmediatamente un precipitado de color amarillo pálido. Se agitó la suspensión resultante a 23°C durante 12 h, luego se repartió entre agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (6 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20% -- hexanos) dio 4 (2,80 g, 72%) como un líquido de color amarillo pálido. 3-Furanona 4: CCF: acetato de etilo al 20%-- hexanos, $R_f = 0,35$ (UV, KMnO_4). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3), δ : 5,38 (s, 1H), 4,49 (q, $J = 6,9$ Hz, 1H), 2,76-2,66 (m, 1H), 1,43 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 1,22 (s, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ : 206,1, 198,7, 100,7, 82,6, 30,5, 19,7, 19,7, 16,6. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2975, 1742, 1707, 1586. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2$: 141,0910. Hallado: 141,0911.

Se realizó el siguiente procedimiento de la bibliografía para la síntesis de 5 (D.E. Chavez *et al.*, Org. Lett. 2003, 5(14): 2563-2565).



Se añadió en porciones el catalizador Grubbs de segunda generación (933 mg, 1,10 mmol, 0,05 equiv.) a una disolución de 14 (S. Takano *et al.*, Chem. Lett. 1989, 1283-1284) (3,60 g, 22,0 mmol) en diclorometano (200 ml) calentado a reflujo. Se calentó la disolución marrón resultante a reflujo durante 48 h, luego se enfrió y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 4%-hexanos) dio 5 (2,40 g, 99%) como un aceite de color amarillo pálido. Aldehído 5: CCF: acetato de etilo al 4%-hexanos, $R_f = 0,30$ (UV, KMnO_4). $[\alpha]_D^{23} = -6,2^\circ$ ($c = 0,58$, CH_2Cl_2). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ : 9,76 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 1H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,27-2,14 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ : 190,0, 153,2, 151,8, 36,8, 32,6, 32,1, 19,4. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2957, 1716, 1683, 1458. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}$: 111,0804. Hallado: 111,0810. Ensayo de exceso enantiomérico: Análisis de HPLC quiral (Regis (S, S)-Whelk-0 n.º 1 25 x 4,6 mm, velocidad de flujo de 1 ml/min, isopropanol al 5%-hexanos, t_R (principal) = 7,30 min, t_R (minoritario) = 6,92 min) ee del 79%, promedio de tres determinaciones.

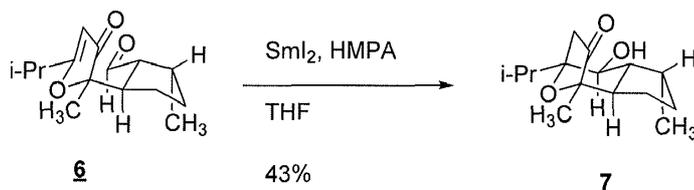
Lo siguiente describe una preparación del compuesto 6.



Para preparar el compuesto 6, se añadió una disolución de n-butil-litio (2,50 M, 2,20 ml, 5,50 mmol, 1,28 equiv.) a una disolución con agitación de N,N-diisopropilamina (0,85 ml, 6,00 mmol, 1,40 equiv.) en tetrahidrofurano (50 ml) a -78°C. Se calentó la disolución resultante brevemente hasta 0°C, se enfrió entonces hasta -78°C tras lo cual se añadió gota a gota una disolución de la 3-furanona 4 (600 mg, 4,30 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a -78°C durante 30 min, tras lo cual se añadió una disolución de 5 (550 mg, 5,00 mmol, 1,16 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min, se calentó hasta 23°C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C tras lo cual se añadió cuidadosamente disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (30 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna

ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) proporcionó el aducto de Michael **6** (807 mg, 75%, dr deseado 2:1:Σ: otros) como un aceite amarillo. Aducto de Michael **6**: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,35$ (UV, DNP). $[\alpha]_D^{23} = +36,1^\circ$ ($c = 0,38$, CHCl_3). Isómero principal: $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ : 9,62 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 2,90 (dd, $J_1 = 8,8$ Hz, $J_2 = 15,6$ Hz, 1H), 2,69-2,62 (m, 2H), 2,38-2,27 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 1H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,29 (s, 3H), 1,19 (d, $J = 7,0$ Hz, 6H), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). Isómero principal: $^{13}\text{C-RMN}$: (75 MHz, CDCl_3). δ : 206,9, 204,4, 197,7, 101,2, 91,2, 54,5, 43,9, 39,0, 34,6, 30,5, 26,7, 21,0, 19,8, 19,5, 16,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2964, 1717, 1588. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_3$: 251,1642. Hallado: 251,1649.

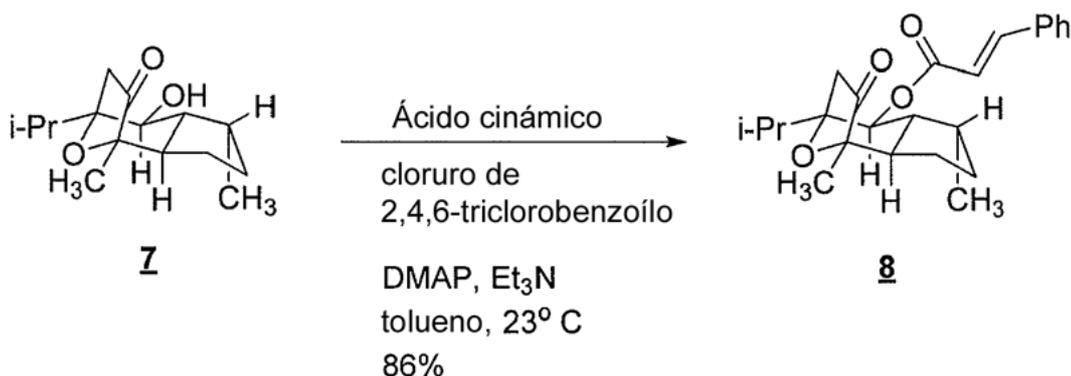
10 Lo siguiente describe una preparación del compuesto **7**.



Se añadió gota a gota una disolución de yoduro de samario (II) en tetrahidrofurano (0,1 M, 8,64 ml, 864 μmol , 4,00 equiv.), recién preparada a partir de polvo de samario (195 mg, 1,30 mmol, 6,00 equiv.) y 1,2-diyodoetano (244 mg, 864 μmol , 4,00 equiv.) **8** a una disolución del aducto de Michael **6** (54,0 mg, 216 μmol , 1 equiv.) y hexametilfosforamida (700 μl , 4,00 mmol, 18,5 equiv.) en tetrahidrofurano desoxigenado (10 ml). Se agitó la mezcla púrpura intenso resultante a 23°C durante 3 h, se enfrió hasta 0°C y se extinguió mediante la adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 10 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 10 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (10 ml) se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 10%-hexanos) dio el cetoalcohol **7** (16,0 mg, 43%) como un aceite de color amarillo pálido. Cetoalcohol **7**: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,30$ (CAM). $[\alpha]_D^{23} = -47,4^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ : 3,90 (dd, $J_1 = 10,3$ Hz, $J_2 = 4,3$ Hz, 1H), 2,46 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,31 (d, $J = 18,5$ Hz, 1H), 2,33-2,24 (m, 1H), 2,10 (sept, $J = 7,0$ Hz, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H), 1,67-1,58 (m, 2H), 1,39 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 1,22 (s, 3H), 1,18-1,12 (m, 2H), 1,09 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,901 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (125 MHz, CDCl_3). δ : 215,7, 83,5, 82,8, 70,4, 49,3, 46,4, 41,5, 32,3, 31,0, 30,4, 24,2, 17,9, 17,5, 17,0, 16,7. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 3470, 2958, 1749. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_3$: 253,1798. Hallado: 253,1792.

30

Lo siguiente describe una preparación del compuesto **8**.



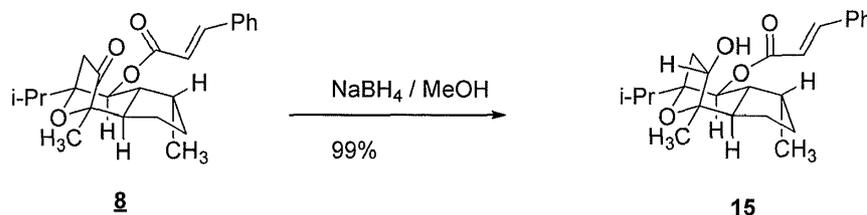
Para preparar el compuesto **8**, se añadieron secuencialmente ácido cinámico (18,0 mg, 120 μmol , 2,00 equiv.), trietilamina (25,0 μl , 180 μmol , 3,00 equiv.), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (25,0 μl , 155 μmol , 2,58 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (1,0 mg, 8,2 μmol , 0,14 equiv.) a una disolución de **7** (16,0 mg, 60,0 μmol , 1 equiv.) en tolueno (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 23°C durante 2 d, y se extinguió con disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 5 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml), y entonces se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 4%-hexanos) proporcionó **8** (20,0 mg, 86%) como un aceite incoloro. Cetoéster **8**: CCF: acetato de etilo al 4%-hexanos, $R_f = 0,30$ (UV, CAM). $[\alpha]_D^{23} = -52,2^\circ$ ($c = 0,32$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$ (300 MHz, CDCl_3). δ : 7,67 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,49-7,37 (m, 3H), 6,39 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 5,37 (d, $J = 10,6$ Hz, 1H), 2,52 (ab, 1H), 2,14-2,06 (m, 1H), 2,01-1,92 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 2H), 1,68-1,47 (m, 2H), 1,256 (s, 3H), 1,23-1,18 (m, 2H), 1,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 0,94 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (75 MHz, CDCl_3). δ : 215,5, 165,7, 145,7, 134,4, 130,7, 129,2, 128,4, 117,9, 83,7, 82,6, 71,0, 48,6, 46,3, 42,9, 33,3, 31,3, 30,9, 23,5, 18,2, 17,7, 17,1,

45

17,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2960, 1754, 1713, 1636. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{O}_4$: 383,2217. Hallado: 383,2213.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 15.

5



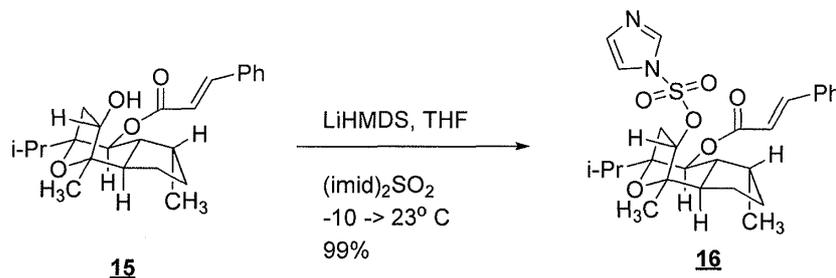
Para preparar el compuesto 15, se añadió borohidruro de sodio (2,50 mg, 65,0 μmol , 1,00 equiv.) a una disolución de **8** (25 mg, 65 μmol , 1 equiv.) en metanol (2 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, y se extinguió el borohidruro en exceso mediante la adición de disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (5 ml). Se extrajo la mezcla resultante con diclorometano (3 x 5 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) proporcionó **15** (25 mg, cuantitativo) como un aceite incoloro. Cetoalcohol **15**: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,40$ (UV, CAM). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -32,6^\circ$ ($c = 0,30$, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3). δ : 7,66 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,39-7,36 (m, 3H), 6,40 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 5,22 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 4,19 (dd, $J_1 = 10,7$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 2,39-2,29 (m, 2H), 2,16-2,04 (m, 2H), 1,98-1,67 (m, 6H), 1,32 (s, 3H), 1,29-1,21 (m, 1H), 0,98-0,93 (m, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ : 166,1, 145,1, 134,6, 130,5, 129,1, 128,3, 118,6, 84,8, 81,6, 81,2, 72,7, 49,4, 46,4, 39,6, 33,1, 31,7, 31,4, 24,6, 23,5, 17,9, 17,3, 17,1. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2923, 1710, 1636. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{O}_4$: 385,2373. Hallado: 385,2389.

10

15

20

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 16.



25

30

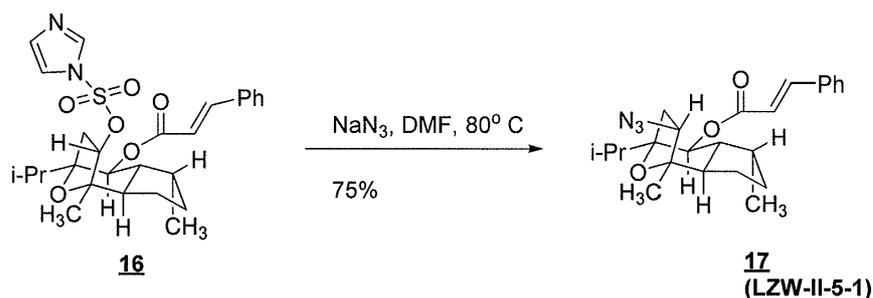
35

40

Para preparar el compuesto 16, se añadió una disolución de *n*-butil-litio (2,50 M, 72,8 μl , 182 μmol , 7,00 equiv.) a una disolución con agitación de hexametildisilazano (42 μl , 200 μmol , 7,70 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml) a 0°C . Se calentó la disolución resultante brevemente hasta 23°C , se enfrió entonces hasta 0°C tras lo cual se añadió una disolución de **15** (10 mg, 26 μmol , 1 equiv.) en tetrahidrofurano (1 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, se enfrió entonces hasta -10°C tras lo cual se añadió *N,N'*-sulfurildiimidazol (40 mg, 200 μmol , 7,70 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 23°C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. Se extinguió el *N,N'*-sulfurildiimidazol en exceso mediante la adición de metanol (0,2 ml), y se concentró la mezcla resultante. Se repartió el residuo entre disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (5 ml) y diclorometano (5 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) dio **16** (13 mg, cuantitativo) como un aceite incoloro. Imidazol **16**: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,35$ (UV, CAM). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} -14,0^\circ$ ($c = 0,71$, CHCl_3). ^1H -RMN (300 MHz, CDCl_3). δ : 8,03 (s, 1H), 7,65 (d, $J = 16,1$ Hz, 1H), 7,56-7,53 (m, 2H), 7,41-7,38 (m, 4H), 7,24 (s, 1H), 6,38 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 5,20 (d, $J = 10,1$ Hz, 1H), 4,59 (dd, $J_1 = 10,7$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,18-2,13 (m, 2H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 3H), 1,23-1,21 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,95-0,89 (m, 9H). ^{13}C -RMN (75 MHz, CDCl_3). δ : 165,8, 145,7, 137,4, 134,4, 131,8, 130,7, 129,2, 128,4, 118,2, 117,9, 90,7, 85,4, 81,3, 71,3, 49,0, 46,5, 35,9, 32,8, 31,4, 31,3, 24,1, 22,7, 17,7, 17,0, 17,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2960, 1713, 1636. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 515,2210. Hallado: 515,2215.

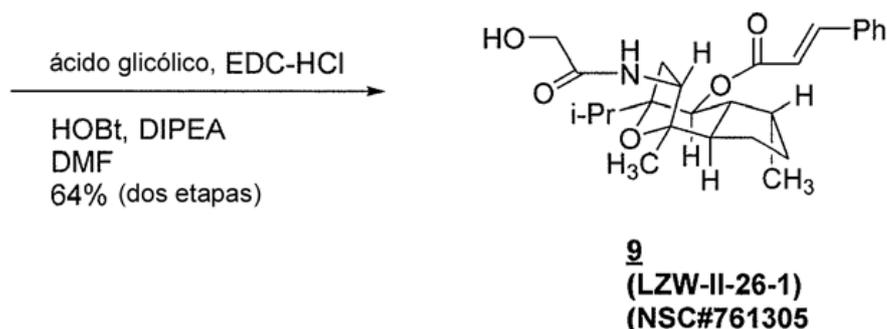
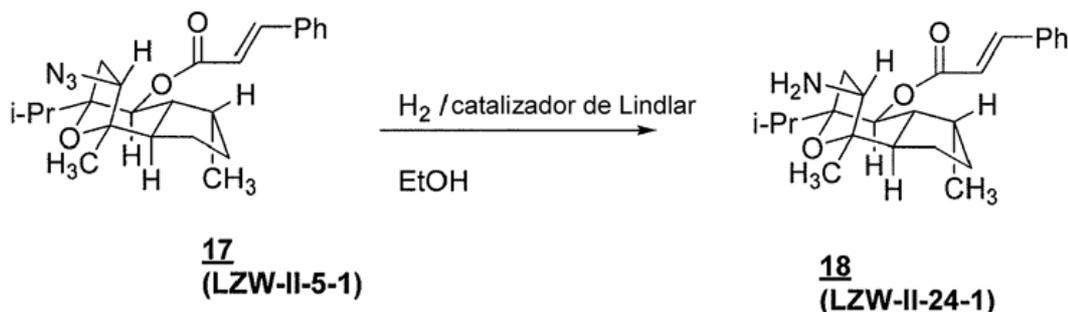
Lo siguiente describe una preparación del compuesto 17.

45



Para preparar el compuesto 17, se añadió azida de sodio (25,0 mg, 380 μmol , 20,0 equiv.) en una porción a una disolución con agitación de 16 (10,0 mg, 19,0 μmol , 1 equiv.) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Se calentó la mezcla resultante a 80°C durante 2 d. Se enfrió la mezcla de reacción, se diluyó con diclorometano (10 ml) y se lavó con agua (10 ml). Se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 5 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 2%-hexanos) proporcionó 17 (LZW II-5-1, 6,0 mg, 75%) como un aceite incoloro. 17 (LZW II 5-1): CCF: acetato de etilo al 4%-hexanos, $R_f = 0,50$ (UV, KMnO_4). $[\alpha]_D^{23} = -37,7^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3). $^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, CDCl_3). δ : 7,67 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 3H), 6,50 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 10,3$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 8,4, 3,4$, 1H), 2,60 (dd, $J = 14,4, 8,5$ Hz, 1H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 2H), 1,50-1,44 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,30-1,24 (m, 2H), 1,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: (125 MHz, CDCl_3). δ : 165,6, 145,2, 134,2, 130,4, 128,9, 128,1, 117,9, 85,6, 85,4, 71,3, 63,3, 48,1, 46,9, 38,7, 32,9, 31,1, 30,9, 24,7, 20,2, 18,2, 17,5, 17,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2930, 2092, 1711, 1640. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_3$: 410,2438. Hallado: 410,2443.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 9.

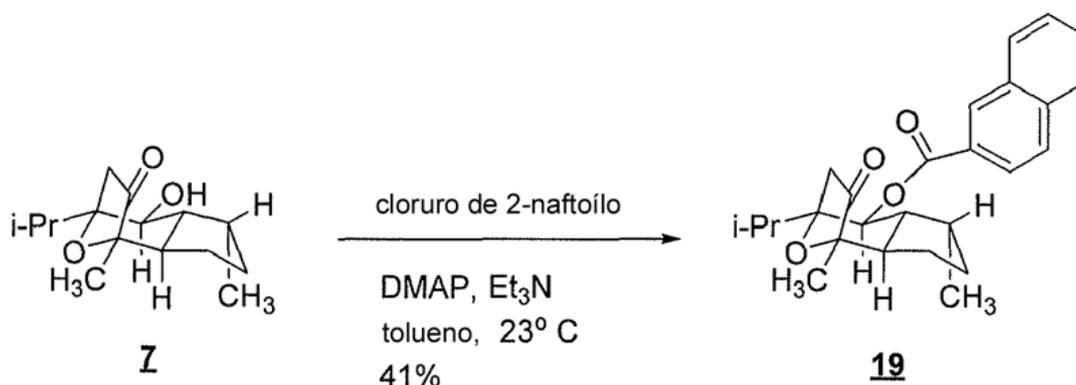


Para preparar el compuesto 9, se añadió catalizador de Lindlar (5 mg) a una disolución con agitación de 17 (LZW-11-5-1, 9,0 mg, 22 μmol , 1 equiv.) en etanol (2 ml). Se burbujeó la mezcla resultante con hidrógeno (H_2 , balón) durante 5 minutos y luego se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante 30 min. Entonces se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se concentró el filtrado. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (trietilamina al 2%-acetato de etilo) proporcionó 18 (LZW-11-24-1, con el que se continuó sin caracterización adicional) como un aceite incoloro.

Se añadieron secuencialmente ácido glicólico (26,0 mg, 350 μmol , 16,0 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (67,0 mg, 350 μmol , 16,0 equiv.) y 1-hidroxibenzotriazol (47,0 mg, 350 μmol , 16,0 equiv.) a una disolución con agitación de 18 (LZW-II-24-1) en N,N-dimetilformamida (4 ml) a 23°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C tras lo cual se añadió N,N-diisopropiletilamina (152 μl , 880 μmol , 40 equiv.). Se agitó

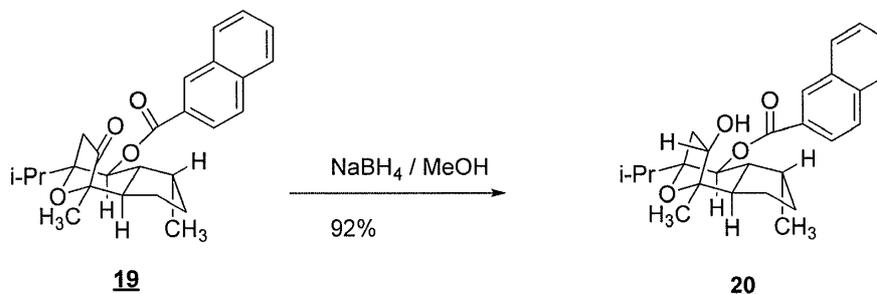
la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, entonces se permitió que se calentara hasta 23°C y se agitó durante 24 h adicionales. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (10 ml) y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 67%-hexanos) proporcionó 9 (1ZW-II-26-1, 6,0 mg, 64% dos etapas) como un aceite incoloro. 9 (LZW-11-26-1, NCI-NSC#761305): CCF: acetato de etilo al 67%-hexanos, $R_f = 0,50$ (UV, CAM). $[\alpha]_D^{23} = -37^{\circ}$ (c = 0,4, MeOH). $^1\text{H-RMN}$: (500 MHz, MeOH- d_4), δ : 7,69 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,41-7,39 (m, 3H), 6,50 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J 9,6 Hz, 1H), 4,43 (dd, J 9,1, 4,2, 1H), 4,00 (d, J = 4,3 Hz; 2H), 2,71 (dd, J = 14,1, 9,1 Hz, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,04-1,96 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,80-1,76 (m, 2H), 1,72-1,66 (m, 3H), 1,41-1,36 (m, 1H), 1,30-1,27 (m, 2H), 1,14 (s, 3H), 1,04 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$: (125 MHz, MeOH- d_4), δ : 174,1, 167,4, 146,8, 135,7, 131,7, 130,0, 129,3, 118,9, 86,4, 86,2, 72,7, 62,4, 52,0, 49,6, 47,9, 40,9, 34,7, 32,4, 32,0, 25,4, 20,1 18,7, 17,8,17,3. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 3399,2961, 1709, 1665, 1532. EMAR: $\text{ESI}[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{NO}_5$: 442,2588. Hallado: 442,2567.

15 Lo siguiente describe una preparación del compuesto 19.



Para preparar el compuesto 19, se añadieron secuencialmente cloruro de 2-naftóilo (59 mg, 0,31 mmol, 3,0 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (38 mg, 0,31 mmol, 3,0 equiv.) a una disolución de 7 (26 mg, 0,10 mmol, 1,0 equiv.) en diclorometano:trietilamina 2:1 (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 2 d, y se extinguió el cloruro de ácido en exceso mediante la adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5%-hexanos) para proporcionar 19 como un aceite de color amarillo pálido (17 mg, 41%). Cetoéster 19: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,68$ (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 8,55 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 9,0 Hz, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 5,57 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 2,65 (ab, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,73-1,67 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,27-1,22 (m, 2H), 1,07 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J 7,0 Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 215,3, 165,2, 135,6, 132,4, 131,2, 129,3, 128,5, 128,3, 127,8, 127,0, 126,8, 125,1, 83,6, 82,5, 71,3, 48,4, 46,2, 42,9, 33,1, 31,1, 30,7, 29,7, 23,3, 17,9, 17,6, 16,9. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2925, 1715, 1631, 1276, 1196, 778. EMAR: APCI ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{O}_4$: 407,2222. Hallado: 407,2226.

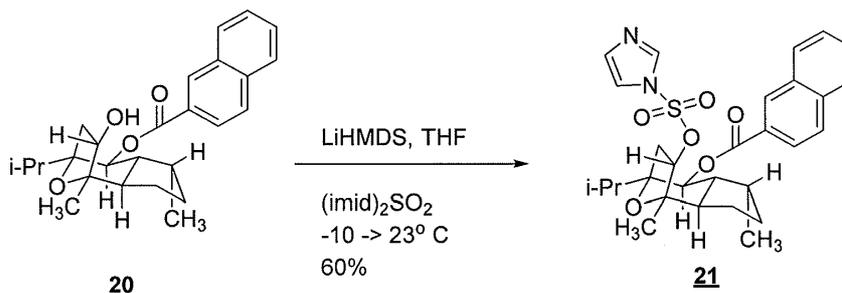
35 Lo siguiente describe una preparación del compuesto 20.



Para preparar el compuesto 20, se añadió borohidruro de sodio (15 mg, 0,40 mmol, 3,0 equiv.) a una disolución de 19 (54 mg, 0,13 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (25 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, y se extinguió el borohidruro en exceso mediante la adición de disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (25 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 20 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna

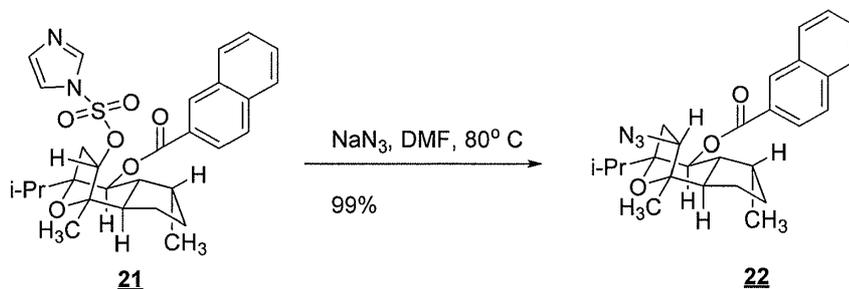
ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) proporcionó 20 (50 mg, 92%) como un aceite incoloro. Hidroxiéster 20: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,36$ (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 8,58 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,61-7,53 (m, 2H), 5,42 (d, $J = 10,5$ Hz, 2H), 4,25 (dd, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H), 2,54-2,48 (m, 1H), 2,43 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J_1 = 13,5$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H), 2,19-2,15 (m, 2H), 2,05-1,83 (m, 6H), 1,36 (s, 3H), 1,32-1,20 (m, 2H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 165,4, 135,5, 132,5, 131,1, 129,3, 128,2, 128,1, 127,7, 127,6, 126,6, 125,3, 84,7, 81,5, 81,1, 73,0, 49,2, 46,3, 39,5, 33,0, 31,5, 31,1, 29,7, 24,4, 23,3, 17,8, 17,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2924, 1714, 1631, 1276, 1196, 778. EMAR: APCI ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{O}_4$: 409,2379. Hallado: 409,2364.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 21.



Para preparar el compuesto 21, se añadió una disolución de *n*-butil-litio (2,50 M en hexanos, 340 μl , 0,86 mmol, 7,00 equiv.) a una disolución agitada de hexametildisilazano (230 μl , 0,94 mmol, 7,70 equiv.) en tetrahidrofurano (15 ml) a 0°C. Se calentó la disolución resultante brevemente hasta 23°C, se enfrió entonces hasta 0°C tras lo cual se añadió una disolución de 20 (50 mg, 0,12 mmol, 1 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, se enfrió entonces hasta -10°C tras lo cual se añadió *N,N'*-sulfurildiimidazol (218 mg, 1,10 mmol, 9,00 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 23°C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. Se extinguió el *N,N'*-sulfurildiimidazol en exceso mediante la adición de metanol (5 ml), y se concentró la mezcla resultante. Se repartió el residuo entre disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) dio 21 (39 mg, 60%) como un aceite incoloro. Imidazol 21: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,33$ (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 8,53 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63-7,58 (m, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,38 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 4,64 (dd, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H), 2,37 (dd, $J_1 = 14,5$ Hz, $J_2 = 11,0$ Hz, 1H), 2,27-2,22 (m, 1 H), 2,19-2,14 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 1H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 1H), 1,22 (s, 3H), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 165,2, 135,6, 132,5, 131,2, 129,4, 128,5, 128,3, 127,8, 127,0, 126,8, 125,2, 90,5, 85,0, 81,2, 71,6, 48,9, 46,4, 35,7, 32,7, 31,2, 31,1, 29,7, 23,9, 22,5, 17,5, 16,8. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2920, 1715, 1632, 1198, 778. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$: 561,2035. Hallado: 561,2025.

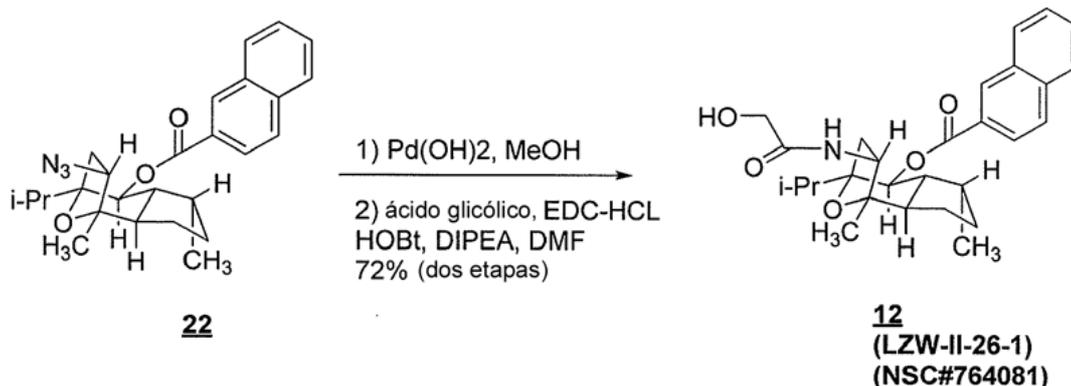
Lo siguiente describe una preparación del compuesto 22.



Para preparar el compuesto 22, se añadió azida de sodio (94,0 mg, 1,44 mmol, 20,0 equiv.) a una disolución de 21 (39,0 mg, 72,4 μmol , 1,0 equiv.) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 18 h, y se extinguió mediante la adición de disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 25 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5%-hexanos) proporcionó la azida 22 (31 mg, 99%) como un aceite incoloro. Azida 22: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,66$ (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,63-7,55 (m, 2H), 5,32 (d, $J = 10,0$ Hz, 2H), 3,72 (dd, $J_1 = 8,5$ Hz, $J_2 =$

3,5 Hz, 1H), 2,77 (dd, $J_1 = 14,0$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H), 2,17-2,13 (m, 1H), 2,05-2,0 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 3H), 1,63-1,60 (m, 2H), 1,37 (s, 3H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,90 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3), δ : 165,2, 135,6, 132,5, 131,1, 129,3, 128,3, 128,2, 127,8, 127,3, 126,8, 125,2, 85,7, 85,5, 71,9, 63,4, 48,2, 47,0, 38,9, 33,0, 31,1, 30,9, 29,7, 24,8, 20,2, 18,3, 17,5, 17,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2957, 2927, 2094, 1720, 1276, 1195. EMAR: APCI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$: 434,2444. Hallado: 434,2459.

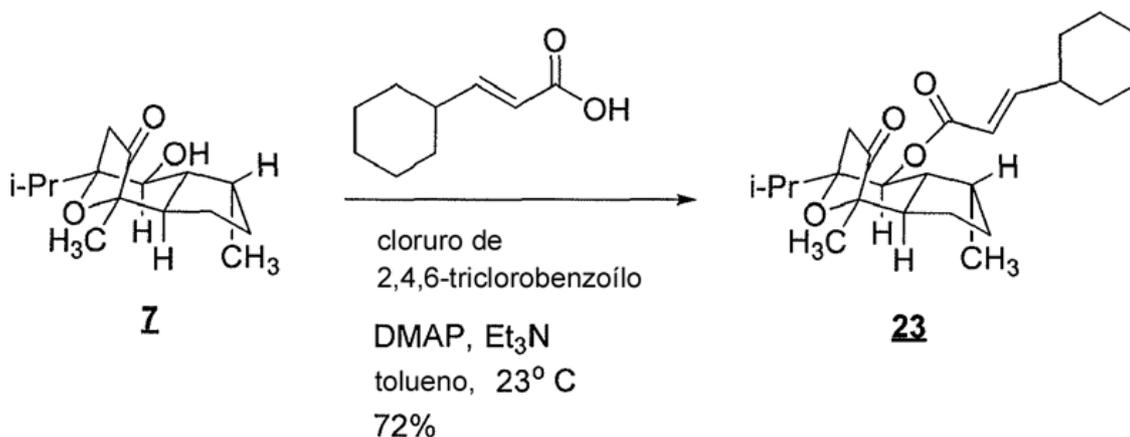
Lo siguiente describe una preparación del compuesto 12.



10

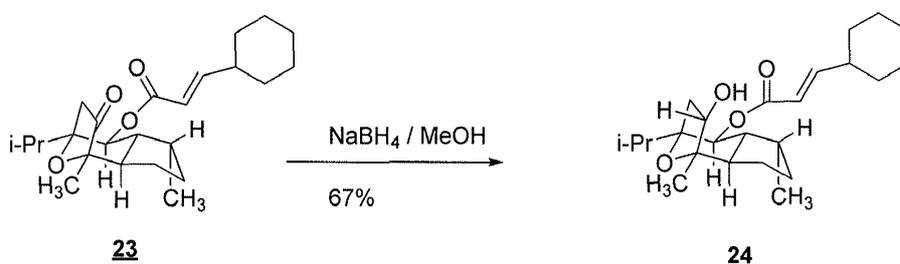
Para preparar el compuesto 12, se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (catalizador de Pearlman, (1,4 mg, carga del 20% en peso) a una disolución de 22 (7,0 mg, 16 mol, 1,0 equiv.) en metanol (5 ml). Se burbujó la mezcla de reacción con hidrógeno (H_2 , balón) durante 10 min, y entonces se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (balón) durante 5 h. Se purgó el matraz de reacción con argón, se filtró la mezcla de reacción a través de un lecho de Celite y se lavó el lecho con metanol. Se concentraron los filtrados orgánicos combinados y se disolvió el residuo aceitoso resultante en N,N-dimetilformamida (10 ml). Se añadieron secuencialmente ácido glicólico (12,0 mg, 0,161 mmol, 10,0 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (31,0 mg, 0,161 mmol, 10,0 equiv.) y 1-hidroxibenzotriazol (22,0 mg, 0,161 mmol, 10,0 equiv.) a la disolución agitada a 23°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C tras lo cual se añadió N,N-diisopropiletilamina (84 μl , 0,48 mmol, 30 equiv.). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 1 h, entonces se permitió que se calentara hasta 23°C y se agitó durante 18 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml), luego se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución seca. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50%-hexanos) proporcionó la glicolamida 12 (5,4 mg, 72% a lo largo de dos etapas) como un aceite incoloro. Glicolamida 12: CCF: acetato de etilo al 50%-hexanos, R_f 0,20 (UV, CAM). ^1H -RMN (500 MHz, CD_3OD), δ : 8,56 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,96 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,63-7,53 (m, 2H), 6,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 2H), 4,58-4,50 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,51 (bs, 1H), 2,90 (dd, $J_1 = 14,4$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 1H), 1,99-1,65 (m, 7H), 1,38-1,31 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (500 MHz, CD_3OD), δ : 174,1, 166,9, 137,1, 134,0, 132,2, 130,4, 129,7, 129,5, 128,9, 128,6, 128,0, 126,1, 86,5, 86,3, 73,3, 62,4, 52,2, 49,7, 48,0, 41,2, 34,9, 32,5, 32,1, 25,5, 20,1, 18,8, 17,8, 17,3. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2954, 2926, 1714, 1659, 1276, 1196, 1096, 968. EMAR: APC $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{NO}_5$: 466,2588. Hallado: 466,2607.

35 Lo siguiente describe una preparación del compuesto 23.



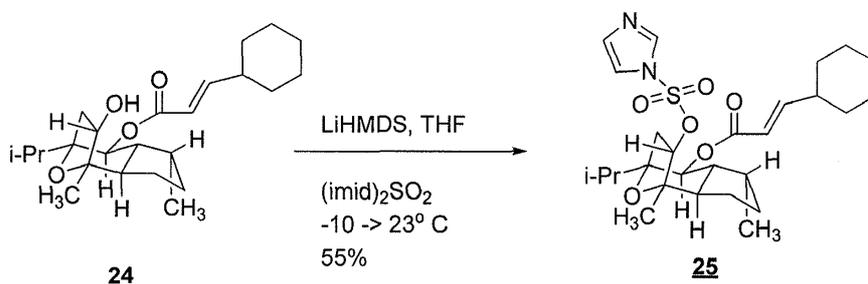
Para preparar el compuesto 23, se añadieron secuencialmente ácido (E)-3-ciclohexilacrílico (45 mg, 0,29 mmol, 2,0 equiv.), trietilamina (61 μ l, 0,44 mmol, 3,0 equiv.), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (57 μ l, 0,37 mmol, 2,5 equiv.) y 4-(dimetilamino)piridina (3,6 mg, 29 μ mol, 0,2 equiv.) a una disolución de 7 (37 mg, 0,15 mmol, 1,0 equiv.) en tolueno (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 2 d, entonces se extinguió el cloruro de ácido en exceso con disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5%-hexanos) para dar 23 como un aceite de color amarillo pálido (41 mg, 72%). Cetoéster 23: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, R_f = 0,69 (CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 6,90 (dd, J_1 = 15,5 Hz, J_2 = 7,0 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 2,47 (ab, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,78-1,75 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,33-1,28 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 4H), 1,02 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 215,4, 165,6, 155,4, 118,4, 83,5, 82,4, 70,3, 48,3, 46,0, 42,7, 40,5, 33,0, 31,6, 31,0, 30,7, 30,3, 29,7, 25,9, 25,7, 23,2, 17,9, 17,5, 16,9, 16,8. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} : 2927, 2853, 1722, 1651. EMAR: APCI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{O}_4$: 389,2692. Hallado: 389,2661.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 24.



Para preparar el compuesto 24, se añadió borohidruro de sodio (30 mg, 0,78 mmol, 4,0 equiv.) a una disolución de 23 (76 mg, 0,20 mmol, 1,0 equiv.) en metanol (40 ml) a 0°C. Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, y entonces se extinguió el borohidruro de sodio en exceso mediante la adición de disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (25 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 20 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) proporcionó 24 (41 mg, 67%) como un aceite incoloro. Hidroxiéster 24: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, R_f = 0,30 (CAM); $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 6,88 (dd, J_1 = 16,0 Hz, J_2 = 6,5 Hz, 1H), 5,72 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,18-4,15 (m, 1H), 2,31-2,26 (m, 2H), 2,14-2,09 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,63-1,75 (m, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,30 (s, 3H), 1,22-1,12 (m, 4H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7,0 Hz, 3H); $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3), δ : 165,9, 154,5, 119,0, 84,5, 81,0, 72,0, 54,3, 49,1, 46,2, 40,4, 39,3, 32,8, 32,2, 31,7, 31,4, 31,1, 25,9, 25,7, 24,3, 23,3, 17,7 $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_4$: 391,2848. Hallado: 391,2845.

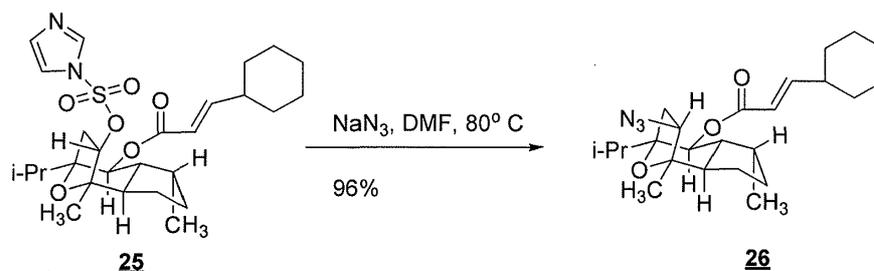
Lo siguiente describe una preparación del compuesto 25.



Para preparar el compuesto 25, se añadió una disolución de n-butil-litio (2,50 M en hexanos, 0,33 ml, 0,82 mmol, 7,00 equiv.) a una disolución agitada de hexametildisilazano (0,19 ml, 0,91 mmol, 7,7 equiv.) en tetrahidrofurano (10 ml) a 0°C. Se calentó la disolución resultante brevemente hasta 23°C, se enfrió entonces hasta 0°C tras lo cual se añadió una disolución de 24 (46 mg, 0,12 mmol, 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, se enfrió entonces hasta -10°C tras lo cual se añadió N,N'-sulfurildiimidazol (210 mg, 1,06 mmol, 9,00 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 23°C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. Se extinguió el N,N'-sulfurildiimidazol en exceso mediante la adición de metanol (5 ml) y se concentró la mezcla resultante. Se repartió el residuo entre disolución de bicarbonato acuosa saturada (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) dio 25 (34 mg, 55%) como un

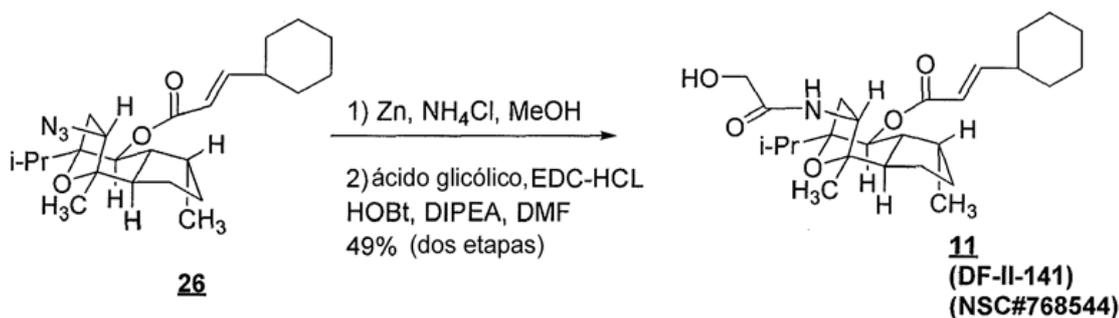
aceite incoloro. Imidazol 25: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, R_f 0,32 (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 8,02 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,89 (dd, $J_1 = 16,0$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 1H), 5,79 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 5,11 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,56 (dd, $J_1 = 11,0$ Hz, $J_2 = 5,0$ Hz, 1H), 2,27- 2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 4H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,87-1,83 (m, 1H), 1,78-1,75 (m, 6H), 1,68-1,65 (m, 3H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,17 (s, 3H), 0,91-0,87 (m, 12H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 165,6, 155,3, 131,6, 118,4, 90,5, 85,2, 81,0, 70,6, 48,7, 46,2, 40,5, 35,6, 32,5, 31,9, 31,6, 31,1, 30,3, 29,7, 25,9, 25,7, 23,9, 22,4, 17,4, 16,7. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2924, 2852, 1720, 1648, 1423. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{NaO}_6\text{S}$: 543,2505. Hallado: 543,2476.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 26.



Para preparar el compuesto 26, se añadió azida de sodio (85 mg, 1,3 mmol, 20 equiv.) en una porción a una disolución de 25 (34 mg, 65 μmol , 1,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 18 h y luego se extinguió con disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 20 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5%-hexanos, $R_f = 0,74$ (CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 6,89 (dd, $J_1 = 16,0$ Hz, $J_2 = 6,5$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,04 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,60 (dd, $J_1 = 8,0$ Hz, $J_2 = 3,0$ Hz, 1H), 2,53 (dd, $J_1 = 14,5$ Hz, $J_2 = 8,5$ Hz, 1H), 2,14-2,09 (m, 3H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 6H), 1,70-1,66 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,94 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 165,7, 155,0, 118,6, 85,6, 85,4, 70,9, 63,3, 48,0, 46,9, 40,4, 38,6, 32,8, 31,7, 31,1, 30,9, 25,9, 25,7, 24,7, 20,2, 18,2, 17,5, 16,9. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2928, 2853, 2094, 1722, 1713. EMAR APCI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_3$: 416,2908. Hallado: 416,2912.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 11.

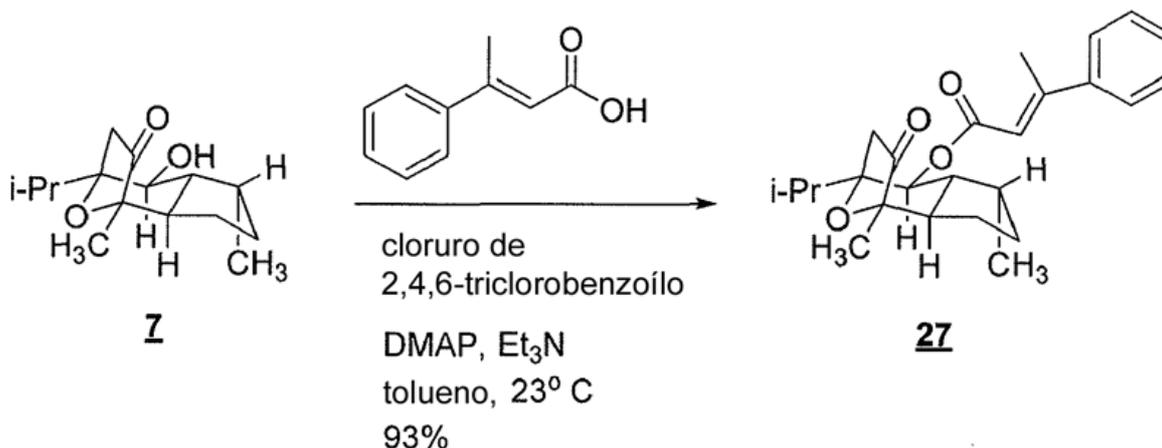


Para preparar el compuesto 11, se añadieron secuencialmente cloruro de amonio (5,0 mg, 96 μmol , 10 equiv.) y zinc (polvo, 6,0 mg, 96 μmol , 10 equiv.) a una disolución de 26 (4,0 mg, 9,6 μmol , 1,0 equiv.) en metanol (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se concentró. Se trituró el residuo resultante con dietil éter (3 x 10 ml) y se filtraron las fracciones orgánicas combinadas a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar la amina (3,5 mg, 93%), con la que se continuó sin purificación adicional.

Se añadieron secuencialmente ácido glicólico (8,0 mg, 0,10 mmol, 10 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (20,0 mg, 0,103 mmol, 10,0 equiv.) y 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,10 mmol, 10 equiv.) a una disolución agitada del producto intermedio de amina en N,N-dimetilformamida (10 ml) a 23°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C tras lo cual se añadió N,N-diisopropilamina (54 μl , 0,31 mmol, 30,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, entonces se permitió que se calentara hasta 23°C y se agitó durante 18 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml), luego se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50%-hexanos) proporcionó la glicolamida 11 (2,1 mg, 49% a lo largo de dos etapas) como un aceite incoloro. Glicolamida 11 (DF-11-141, NSC#768544): CCF: acetato de etilo al 50%-hexanos, $R_f = 0,35$

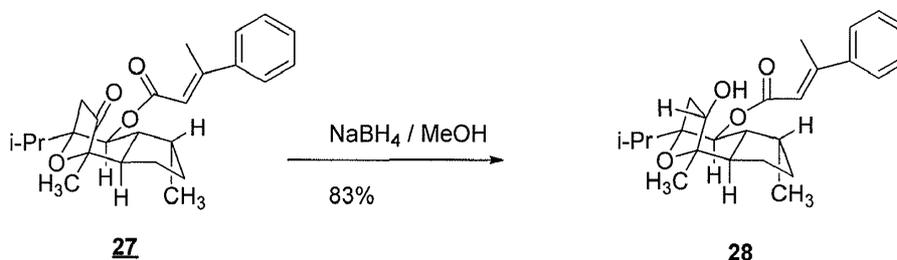
(CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 6,89 (dd, $J_1 = 15,5$ Hz, $J_2 = 7,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 5,71 (d, $J = 15,5$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,65 (dd, $J_1 = 14,5$ Hz, $J_2 = 9,0$ Hz, 1H), 2,13-2,10 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 4H), 2,04-1,93 (m, 6H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,77-1,75 (m, 5H), 1,16 (s, 3H), 1,14-1,09 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 170,1, 166,3, 155,0, 118,7, 85,1, 84,7, 71,0, 62,1, 50,8, 48,1, 46,7, 40,7, 40,4, 33,2, 31,9, 31,7, 30,9, 29,7, 25,9, 25,7, 24,5, 22,7, 20,0, 18,2, 17,5, 16,9. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 3358, 2926, 2855, 1719, 1653. EMAR: APCI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{NO}_5$: 448,3063. Hallado: 448,3051.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 27.



Para preparar el compuesto 27, se añadieron secuencialmente ácido (E)-3-fenilbut-2-enoico (129 mg, 0,793 mmol, 2,0 equiv.), trietilamina (0,17 ml, 1,2 mmol, 3,0 equiv.), cloruro de 2,4,6-triclorobenzoilo (0,15 ml, 0,99 mmol, 2,5 equiv.) y 4-dimetilaminopiridina (10 mg, 79 μmol , 0,2 equiv.) a una disolución de 7 (0,100 mmol, 0,396 mmol, 1,00 equiv.) en tolueno (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 23°C durante 2 d, entonces se extinguió el cloruro de ácido en exceso mediante la adición de disolución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con disolución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. Se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5%-hexanos) para proporcionar 27 (146 mg, 93%) como un aceite de color amarillo pálido. Cetoéster 27: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,57$ (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 7,48-7,47 (m, 2H), 7,38-7,37 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,34 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,49 (ab, 1H), 2,15-2,11 (m, 1H), 2,00-1,93 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 2H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,22-1,19 (m, 2H), 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 215,3, 165,2, 156,6, 142,0, 129,2, 128,5, 126,3, 116,7, 83,5, 82,4, 70,0, 48,4, 46,1, 42,7, 33,0, 31,1, 30,7, 23,3, 18,1, 17,9, 17,5, 16,9. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2955, 2925, 1756, 1717, 1153. EMAR: APCI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{O}_4$: 397,2373. Hallado: 397,2393.

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 28.

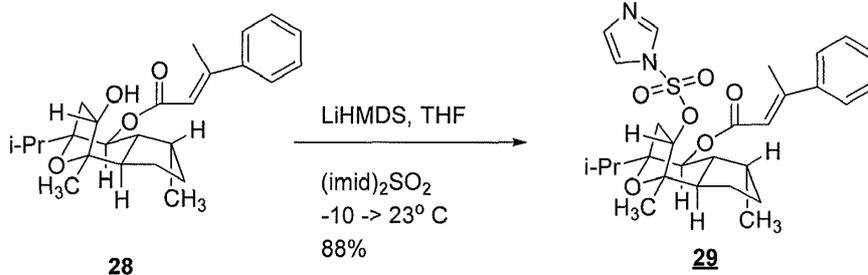


Para preparar el compuesto 28, se añadió borohidruro de sodio (5,2 mg, 0,14 mmol, 3,0 equiv.) a una disolución de 27 (18 mg, 45 μmol , 1,0 equiv.) en metanol (25 ml) a 0°C . Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, y entonces se extinguió el borohidruro de sodio en exceso mediante la adición de disolución de cloruro de amonio acuosa saturada (25 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 20 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) proporcionó 28 (15 mg, 83%) como un aceite incoloro. Hidroxiéster 28: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,30$ (UV, CAM). $^1\text{H-RMN}$ (500 MHz, CDCl_3). δ : 7,49-7,47 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 3H), 6,08 (s, 1H), 5,19 (d, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,17 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,03 (dd, $J = 14,0$ Hz, $J = 5,0$ Hz, 1H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,85-

1,78 (m, 3H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,22-1,19 (m, 1H), 0,98-0,95 (m, 3H). ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3). δ : 215,3, 165,2, 156,6, 142,0, 129,2, 128,5, 126,3, 116,7, 83,5, 82,4, 70,0,48,4,46,1 42,7, 33,0, 31,1 30,7,23,3, 18,1, 17,9, 17,5, 16,9. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 3447, 2964, 2926, 1714, 1626, 1165. EMAR: APCI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{O}_4$: 399,2535. Hallado: 399,2519.

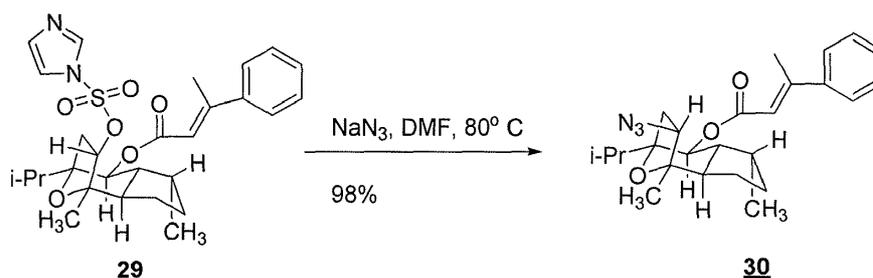
5

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 29.



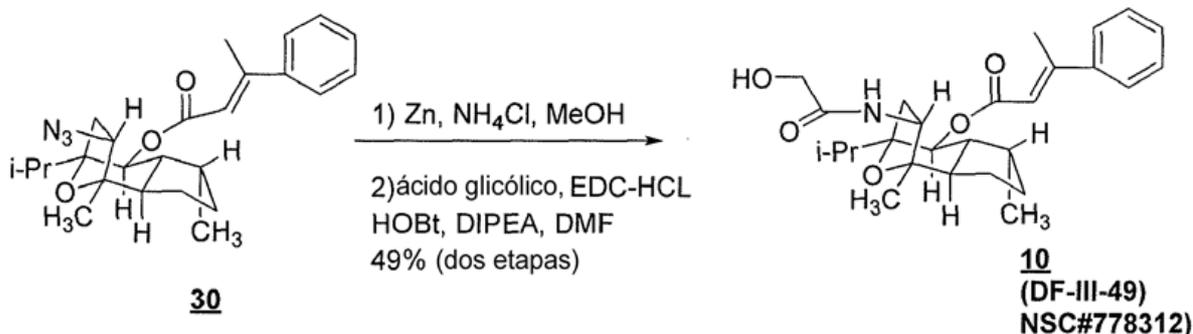
- 10 Para preparar el compuesto 29, se añadió una disolución de n-butil-litio (2,50 M en hexanos, 84,0 μl , 0,21 mmol, 7,00 equiv.) a una disolución agitada de hexametildisilazano (49 μl , 0,23 mmol, 7,7 equiv.) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0°C . Se calentó la mezcla de reacción brevemente hasta 23°C y se enfrió entonces hasta 0°C tras lo cual se añadió una disolución de 28 (12 mg, 30 μmol , 1,0 equiv.) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agitó la mezcla resultante a 0°C durante 30 min, se enfrió entonces hasta -10°C tras lo cual se añadió N,N'-sulfurildiimidazol (54 mg, 0,27 mmol, 9,0 equiv.). Se calentó la mezcla de reacción hasta 23°C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. Se extinguió el N,N-sulfurildiimidazol en exceso mediante la adición de metanol (5 ml), y se concentró la mezcla resultante. Se repartió el residuo entre disolución de bicarbonato acuosa saturada (20 ml) y diclorometano (20 ml). Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 20%-hexanos) para proporcionar 29 (14 mg, 88%) como un aceite incoloro.
- 15 Imidazol 29: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,33$ (UV, CAM). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 8,01 (s, 1H), 7,49-7,47 (m, 3H), 7,39-7,35 (m, 4H), 7,22 (s, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,16 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J = 11,0$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,12-2,08 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 4,5$ Hz, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,76-1,67 (m, 3H), 1,23-1,22 (m, 1H), 1,19 (s, 3H), 0,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 0,92 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3). δ : 165,2, 156,5, 142,0, 137,1, 131,6, 129,2, 128,5, 126,3, 117,9, 116,8, 90,5, 85,3, 81,1, 70,4, 48,8, 46,4, 35,7, 32,5, 31,1, 29,7, 24,0, 22,5, 18,1, 17,4, 16,8. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2925, 2854, 1718, 1627, 1423, 1203, 1158. EMAR: ESI $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$: 529,2367. Hallado: 529,2346.
- 20
- 25

- 30 Lo siguiente describe una preparación del compuesto 30.



- 35 Para preparar el compuesto 30, se añadió azida de sodio (44,0 mg, 0,530 mmol, 20,0 equiv.) en una porción a una disolución de 29 (14 mg, 27 μmol , 1,0 equiv.) en N,N-dimetilformamida (5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 80°C durante 2 d, y entonces se extinguió mediante la adición de disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml). Se extrajo la mezcla con diclorometano (3 x 25 ml), se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 5%-hexanos) proporcionó la azida 30 (11 mg, 98%) como un aceite incoloro.
- 40 Azida 30: CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, $R_f = 0,79$ (UV, CAM). ^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 7,49-7,45 (m, 2H), 7,38-7,37 (m, 3H), 6,06 (s, 1H), 5,09 (d, $J = 10,5$ Hz, 1H), 3,61 (dd, $J = 8,5$ Hz, $J = 3,5$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,54 (dd, $J = 14,5$ Hz, $J = 8,5$ Hz, 2H), 2,16-2,12 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,92-1,89 (m, 3H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,98 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H). ^{13}C -RMN (500 MHz, CDCl_3) δ : 165,3, 156,1, 142,2, 129,1, 128,5, 126,3, 117,1, 85,6, 85,5, 70,7, 63,4, 48,2, 47,1, 38,6, 32,9, 31,2, 29,7, 24,8, 20,2, 18,2, 17,5, 17,0. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2927, 2855, 2094, 1717, 1626, 1270, 1162.
- 45

Lo siguiente describe una preparación del compuesto 10.



5 Para preparar el compuesto 10, se añadieron secuencialmente cloruro de amonio (16 mg, 0,31 mmol, 10 equiv.) y zinc (polvo, 20 mg, 0,31 mmol, 10 equiv.) a una disolución de 30 (13 mg, 31 μ mol, 1,0 equiv.) en metanol (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se concentró. Se trituró el residuo resultante con dietil éter (3 x 10 ml) y se filtraron las fracciones orgánicas combinadas a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar la amina (8,0 mg, 66%), con la que se continuó sin purificación adicional. Se añadieron secuencialmente ácido glicólico (23 mg, 0,31 mmol, 10 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (59 mg, 0,31 mmol, 10,0 equiv.) y 1-hidroxibenzotriazol (41 mg, 0,31 mmol, 10 equiv.) a una disolución agitada del producto intermedio de amina en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 23°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C tras lo cual se añadió N,N-diisopropilamina (0,16 ml, 0,92 mmol, 30,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, entonces se permitió que se calentara hasta 23°C y se agitó durante 18 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml), luego se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50%-hexanos) proporcionó la glicolamida 10 (4,0 mg, 29% a lo largo de dos etapas) como un aceite incoloro. Glicolamida 10 (DF-III-49, NSC#778312): CCF: acetato de etilo al 50%-hexanos, R_f = 0,35 (UV, CAM). FTIR (NaCl, película delgada), cm⁻¹ 3397, 2965, 2925, 2854, 1717, 1653.

20 Lo siguiente describe una preparación del compuesto 31.



25 Se añadieron secuencialmente cloruro de amonio (26 mg, 0,49 mmol, 10 equiv.) y zinc (polvo, 32 mg, 0,49 mmol, 10 equiv.) a una disolución de 17 (20 mg, 49 μ mol, 1,0 equiv.) en metanol (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h, entonces se concentró. Se trituró el residuo resultante con dietil éter (3 x 10 ml) y se filtraron las fracciones orgánicas combinadas a través de un lecho de gel de sílice para proporcionar la amina, con la que se continuó sin purificación adicional. Se añadieron secuencialmente ácido fluoroacético (38 mg, 0,49 mmol, 10 equiv.), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (94 mg, 0,49 mmol, 10,0 equiv.) y 1-hidroxibenzotriazol (66 mg, 0,49 mmol, 10 equiv.) a una disolución agitada del producto intermedio de amina en N,N-dimetilformamida (15 ml) a 23°C. Se enfrió la mezcla de reacción hasta 0°C tras lo cual se añadió N,N-diisopropilamina (0,26 ml, 1,47 mmol, 30,0 equiv.). Se agitó la mezcla de reacción a 0°C durante 1 h, entonces se permitió que se calentara hasta 23°C y se agitó durante 18 h adicionales. Se extinguió la mezcla de reacción con disolución de cloruro de litio acuosa al 10% (20 ml), luego se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró la disolución secada. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna ultrarrápida (acetato de etilo al 50%-hexanos) proporcionó la glicolamida 31 (6,3 mg, 29% a lo largo de dos etapas) como un aceite incoloro. Glicolamida 31 (NSC#777412): CCF: acetato de etilo al 20%-hexanos, R_f = 0,16 (UV, CAM). ¹H-RMN: (500 MHz, CDCl₃). δ : 7,66 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 7,54-7,52 (m, 2H), 7,40-7,38 (m, 3H), 6,40 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,30-6,28 (m, 1H), 5,15 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,51-4,46 (m, 1H), 2,73 (dd, J = 14,5, 9,0, 1H), 2,17-2,13 (m, 1H), 1,97-1,93 (m, 1H), 1,90-1,78 (m, 2H), 1,75-1,63 (m, 2H), 1,38-1,29 (m, 2H), 1,27-1,23 (m, 5H), 1,19 (s, 3H), 1,03 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 7,0 Hz, 3H). ¹³C-RMN: (500 MHz, CDCl₃). δ : 179,5, 165,7, 145,2, 134,3, 130,4, 128,9, 128,1, 118,0, 85,2, 84,6, 71,4, 62,4, 50,7, 48,2, 46,7, 40,7, 33,2, 31,2, 29,7, 24,5, 19,9, 18,2, 17,5,

16,9. FTIR (NaCl, película delgada), cm^{-1} 2955, 2924, 1710, 1637, 1169. EMAR: APCI [M + H]⁺ Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{FO}_5$: 445,2385. Hallado: 445,2602.

EJEMPLO 2

5 Este ejemplo demuestra que el compuesto 9 está biodisponible por vía oral en ratones, según una realización de la invención.

10 Se les dosificó a los ratones compuesto 9 a 5 mg/kg, 10 mg/kg, 50 mg/kg y 100 mg/kg en vehículo Labrasol por medio de alimentación por sonda oral. 30 minutos tras la dosificación, se sometió a ensayo el plasma para determinar la concentración de compuesto 9 usando CL-EM. Los resultados se representan gráficamente en la figura 5.

15 Tal como se resulta evidente a partir de los resultados mostrados en la figura 4, se encontró el compuesto 9 en plasma en hasta aproximadamente 700 ng/ml de compuesto 9 tras la dosificación a 100 mg/kg.

EJEMPLO 3

20 Este ejemplo ilustra que los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de células cancerosas humanas. Se sometieron a prueba muestras en el protocolo de 60 líneas celulares del Instituto Nacional del Cáncer convencional. En primer lugar, se sometieron a prueba frente a las 60 líneas celulares en una única concentración final de 10 micromolar. Entonces, se sometieron a prueba por separado en cinco diluciones de 10 veces. La exposición al fármaco fue durante dos días, con un punto final de SRB. En la tabla 1 se exponen los resultados para las líneas celulares A498 (cáncer renal), ACHN (cáncer renal) y HS 578T (cáncer de mama) para tanto el protocolo de una
25 dosis como los valores de GI_{50} .

Tabla 1

Compuesto	A498, una dosis (%)	GI_{50} de A498 (μM)	ACHN, una dosis (%)	GI_{50} de ACHN (μM)	HS 578T, una dosis (%)	GI_{50} de HS 578T (μM)
9	-15,20	0,16	8,01	4,0	9,45	0,83
12	-15,23	1,6	8,40	5,4	-18,26	2,2
11	41,34	5,6	99,90	17	73,09	6,2
31	83,31	-	104,52	-	92,63	-
10	-24,59	1,1	27,88	3,3	-8,92	2,2

EJEMPLO 4

30 Este ejemplo ilustra que los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de células cancerosas humanas. Se sometieron a prueba muestras en el protocolo de 60 líneas celulares del Instituto Nacional del Cáncer convencional. En primer lugar, se sometieron a prueba frente a las 60 líneas celulares en una única concentración final de 10 micromolar. Entonces, se sometieron a prueba por separado en cinco diluciones de 10 veces. La exposición al fármaco fue durante dos días, con un punto final de SRB. Los resultados se representan como curvas de dosis-respuesta y se exponen en las figuras 1A-1I para el compuesto 9, figuras 2A-2I para el compuesto 12, figuras 3A-3I para el compuesto 11 y figuras 4A-4I para el compuesto 10.
35

EJEMPLO 5

40 Este ejemplo ilustra que los compuestos de la invención inhiben el crecimiento de células cancerosas humanas. Se sometieron a prueba muestras en el protocolo de 60 líneas celulares del Instituto Nacional del Cáncer convencional. El protocolo de dosificación fue una única dosis del compuesto a una concentración de 10 μM . El porcentaje de crecimiento observado con los compuestos 31 y 10 se expone en las tablas 2 y 3, respectivamente.
45

Tabla 2

Panel/línea celular	Porcentaje de crecimiento
Leucemia	
CCRF-CEM	88,63
HL-60(fB)	104,52

ES 2 682 368 T3

K-562	106,42
MOLT-4	96,46
RPMI-8226	94,34
SA	85,46
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
A549/ATCC	94,42
HOP-62	90,75
HOP-92	75,85
NCI-H226	84,54
NCI-H23	101,57
NCI-H322M	97,44
NCI-H460	103,56
NCI-H522	102,51
Cáncer de colon	
COLO205	103,21
HCC-2998	107,28
HCT-116	87,42
HCT-15	102,83
HT29	108,62
KM12	103,52
SW-620	100,57
Cáncer del SNC	
SF-268	97,74
SF-295	104,84
SF-539	87,89
SNB-19	103,67
SNB-75	87,93
U251	105,6
Melanoma	
LOX IMVI	102,48
MALME-3M	106,46
M14	96,67
MDA-MB-435	106,48
SK-MEL-2	116,95
SK-MEL-28	109,79
SK-MEL-5	110,24
UACC-257	104,8
UACC-62	99,56
Cáncer de ovario	
IGROVI	103,48
OVCAR-3	114,72

ES 2 682 368 T3

OVCAR-4	104,77
OVCAR-5	101,93
OVCAR-8	107,04
NCI/ADR-RES	98,53
SK-OV-3	91,26
Cáncer renal	
786-0	97,31
A498	83,31
ACHN	104,52
CAKI-1	80,94
SN12C	103,21
TK-10	104,2
U031	91,08
Cáncer de próstata	
PC-3	83,98
DU-145	114,9
Cáncer de mama	
MCF7	105,67
MDA-MB-231/ATCC	101,66
HS 578T	92,63
BT-549	111,03
T-470	78,42

Tabla 3

Panel/línea celular	Porcentaje de crecimiento
Leucemia	
CCRF-CEM	94,07
K-562	92,32
RPMI-8226	125,43
SA	117,13
Cáncer de pulmón de células no pequeñas	
A549/ATCC	84,13
HOP-62	97,57
HOP-92	87,13
NCI-H226	90,67
NCI-H23	97,74
NCI-H322M	105,1
NCI-H460	105,67
NCI-H522	92,53
Cáncer de colon	
COLO205	107,4

ES 2 682 368 T3

HCC-2998	103,84
HCT-116	100,8
HCT-15	99,96
HT29	98,69
KM12	111,83
SW-620	103,14
Cáncer del SNC	
SF-268	105,59
SF-295	97,79
SF-539	91,23
SNB-19	108,35
SNB-75	102,12
U251	91,84
Melanoma	
LOXIMVI	100,2
MALME-3M	95,9
M14	100,16
MDA-MB-435	105,86
SK-MEL-2	104,13
SK-MEL-28	117,95
SK-MEL-5	101,11
UACC-257	92,39
UACC-62	101,83
Cáncer de ovario	
IGROVI	104,22
OVCAR-3	12076
OVCAR-5	118,88
OVCAR-8	61,25
NCI/ADR-RES	72,19
SK-OV-3	109,87
Cáncer renal	
786-0	93,47
A498	-24,59
ACHN	27,88
CAKI-1	99,02
RXF 393	73,51
SN12C	84,62
TK-10	109,09
U0-31	17,49
Cáncer de próstata	
PC-3	83,12

DU-145	118,84
Cáncer de mama	
MCF7	89,73
MDA-MB-231/ATCC	99,61
HS 578T	-8,92
BT-549	116,58
T-47D	89,34
MDA-MB-468	101,49

EJEMPLO 6

5 Este ejemplo demuestra que el compuesto 9 está biodisponible por vía oral en ratones, según una realización de la invención.

10 Se les administraron a diez ratones 50 mg/kg de compuesto 9 en vehículo Labrasol por medio de alimentación por sonda oral. Se sacrificaron dos ratones a la vez a los siguientes puntos de tiempo: 5 min, 15 min, 1 h, 4 h y 8 h. Se midieron las concentraciones en plasma de compuesto 9 mediante CL-EM/EM, y los resultados se exponen en la tabla 4 y se representan gráficamente en la figura 7.

Tabla 4

Animal	Tiempo (h)	[Aza-englerina] (ng/ml)	Media
1	0,0833	6,87	10,04
2	0,0833	13,20	
3	0,2500	22,76	40,73
4	0,2500	58,70	
5	1,0000	87,16	73,20
6	1,0000	59,24	
7	4,0000	31,12	58,97
8	4,0000	86,81	
9	8,0000	87,28	67,75
10	8,0000	48,21	

15 Se descubrió sorprendentemente que se produjo un error en el pesaje del compuesto 9 para la formulación de una disolución 5 mg/ml en Labrasol. Se confirmó que la formulación por debajo del peso era aproximadamente el 40% de la concentración esperada.

20 Se calculó el AUC_{ÚLTIMO} como 524,4 h*ng/ml (EE=97,3 h*ng/ml).

Tal como se resulta evidente a partir de los resultados expuestos en la tabla 4 y los resultados gráficos representados en la figura 7, el compuesto 9 se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas de compuesto 9 se mantienen durante más de 8 h.

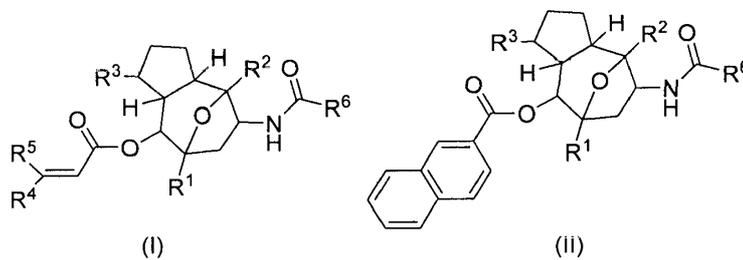
25 El uso de los términos “un” y “una” y “el/la” y “al menos uno” y referentes similares en el contexto de describir la invención (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) ha de interpretarse que cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en el presente documento o lo contradiga claramente el contexto. El uso del término “al menos uno” seguido por una lista de uno o más artículos (por ejemplo, “al menos uno de A y B”) ha de interpretarse que significa un artículo seleccionado de los artículos enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los artículos enumerados (A y B), a menos que se indique lo contrario en el presente documento o lo contradiga claramente el contexto. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” han de interpretarse como términos de extremos abiertos (es decir, que significan “incluyendo, pero sin limitarse a”) a menos que se indique lo contrario. La mención de intervalos de valores en el presente documento pretende servir meramente como método de abreviatura de la referencia individual a cada valor diferenciado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en el presente documento, y cada valor

35

- diferenciado se incorpora en la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en el presente documento. Todos los métodos descritos en el presente documento pueden realizarse en cualquier orden adecuado a menos que se indique lo contrario en el presente documento o lo contradiga claramente el contexto. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o expresión a modo de ejemplo (por ejemplo, "tal como") proporcionados en el presente documento, pretende meramente aclarar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención a menos que se reivindique lo contrario. Ninguna expresión en la memoria descriptiva debe interpretarse como indicativa de que cualquier elemento no reivindicado sea esencial para la práctica de la invención.
- 5
- Se describen realizaciones preferidas de esta invención en el presente documento, incluyendo el mejor modo conocido por los inventores para llevar a cabo la invención. Pueden resultar evidentes variaciones de esas realizaciones preferidas a los expertos habituales en la técnica tras la lectura de la descripción anterior. Los inventores esperan que los expertos en la técnica empleen tales variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que la invención se ponga en práctica de otra forma que la descrita específicamente en el presente documento. Por consiguiente, esta invención incluye todas las modificaciones y equivalentes de la materia mencionada en las reivindicaciones adjuntas a la misma según permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas las posibles variaciones de los mismos queda abarcada por la invención a menos que se indique lo contrario en el presente documento o lo contradiga por lo demás del contexto.
- 10
- 15

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) o fórmula (II):



o un epímero del mismo, en las que

R¹ es isopropilo o isopropilenilo,

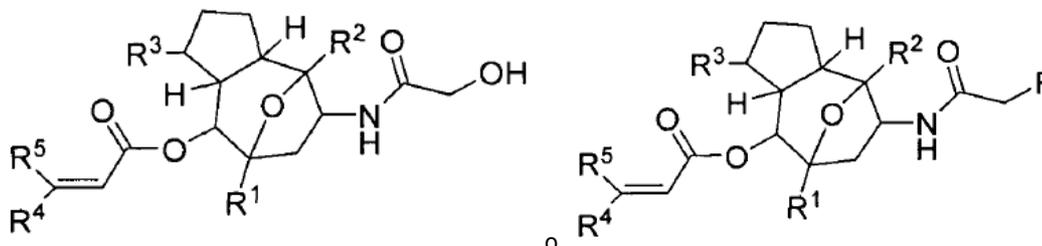
R² y R³ son independientemente alquilo C₁-C₆,

R⁴ es arilo C₆-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₈, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo o nitro,

R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆, y

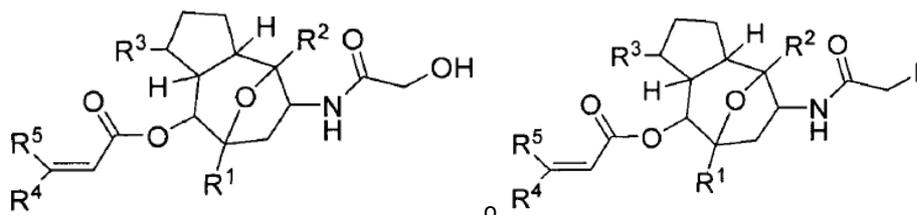
R⁶ es alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.

2. Compuesto o epímero según la reivindicación 1, en el que R² y R³ son metilo.
 3. Compuesto o epímero según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (I) y R⁶ es hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.
 4. Compuesto o epímero según la reivindicación 3, que es



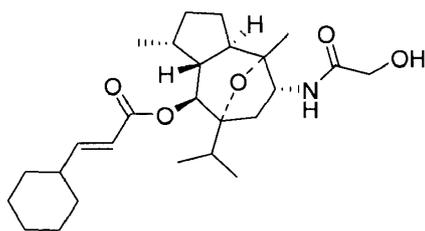
5. Compuesto o epímero según la reivindicación 3, en el que R⁴ es fenilo y R⁵ es hidrógeno o metilo.

6. Compuesto o epímero según la reivindicación 5, en el que el compuesto es



7. Compuesto o epímero según la reivindicación 3, en el que R⁴ es cicloalquilo C₃-C₈ y R⁵ es hidrógeno.

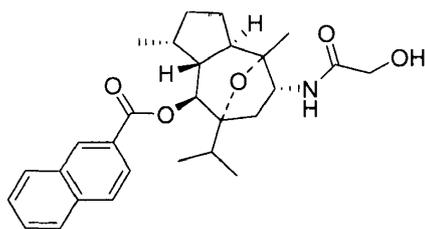
8. Compuesto o epímero según la reivindicación 7, en el que el compuesto es



9. Compuesto o epímero según la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula (II) y R⁵ es hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆.

5

10. Compuesto o epímero según la reivindicación 9, en el que el compuesto es

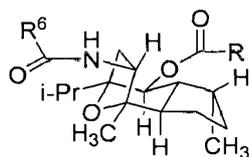


10 11. Composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto o epímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9.

12. Compuesto o epímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en el tratamiento de cáncer en un animal que lo necesita, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en leucemia, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de colon, melanoma, cáncer de próstata, cáncer de riñón, cáncer de mama, cáncer del SNC, sarcoma de Ewing y cáncer de ovario o para su uso en el tratamiento de una enfermedad o estado asociado con resistencia a la insulina seleccionado de diabetes, diabetes tipo 2, obesidad, inflamación, síndrome metabólico, enfermedad de ovario poliquístico, arteriosclerosis, esteatosis hepática no alcohólica, anomalía de la reproducción en un sujeto femenino y anomalía del crecimiento en un animal que lo necesita.

20

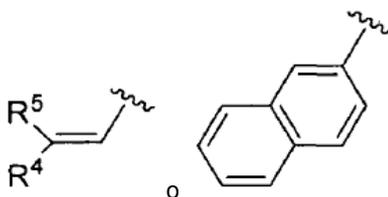
13. Método para la síntesis de un compuesto de fórmula A:



A

25

en la que R es

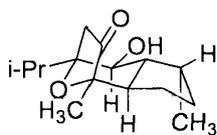


30 y en la que R⁴ es arilo C₆-C₁₀ o cicloalquilo C₃-C₈, en el que el arilo está opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆, alcoxilo C₁-C₆, halo o nitro, R⁵ es hidrógeno o alquilo C₁-C₆ y R⁶ es alquilo C₁-C₆, hidroxialquilo C₁-C₆ o fluoroalquilo C₁-C₆,

35

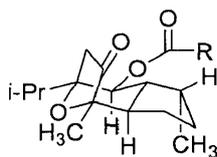
que comprende las etapas de:

proporcionar un compuesto de fórmula B:



B

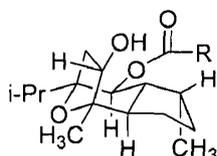
acilar el compuesto B para proporcionar el compuesto C:



C

5

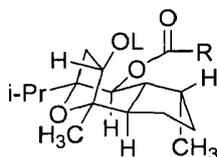
reducir el compuesto C para proporcionar el compuesto D:



D

10

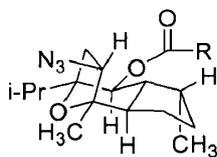
convertir el grupo hidroxilo del compuesto D en un grupo saliente OL para proporcionar el compuesto E:



E

15

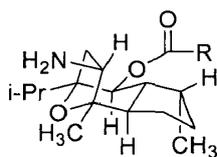
hacer reaccionar el compuesto E con un compuesto de azida para proporcionar el compuesto F:



F

20

reducir el grupo azido del compuesto F para proporcionar el compuesto G:



G

y acilar el grupo amino del compuesto G para proporcionar el compuesto A.

25 14. Compuesto o epímero según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para un uso combinado con un

agente antiviral en el tratamiento de un animal infectado por VIH o un animal infectado por VLTH.

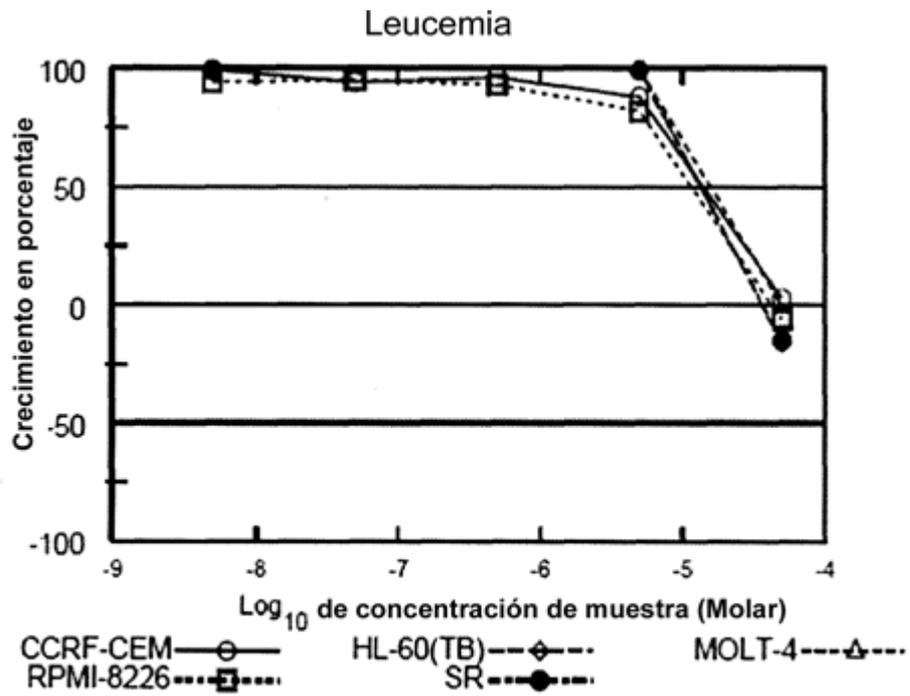


FIG. 1A

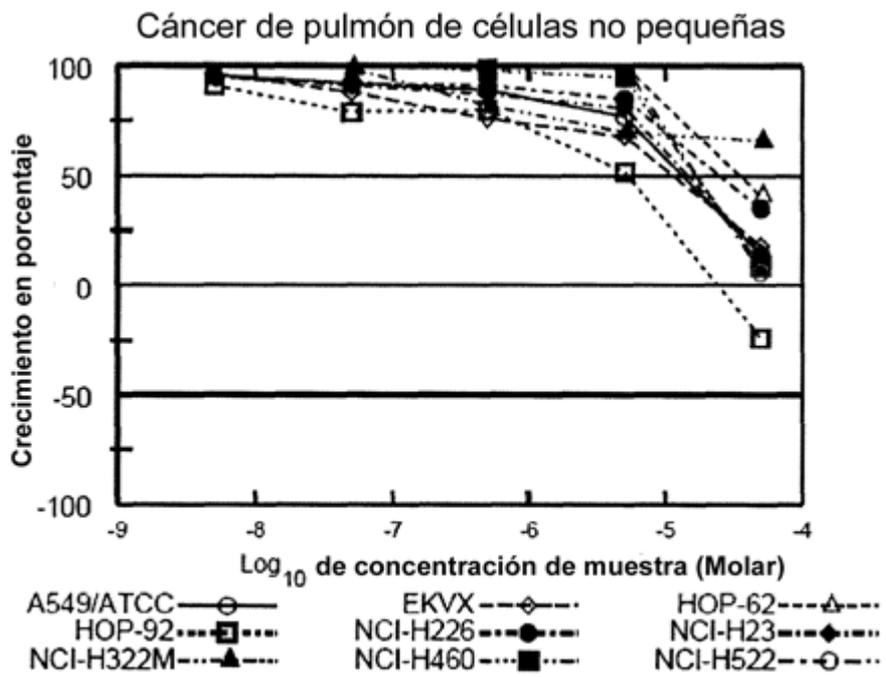


FIG. 1B

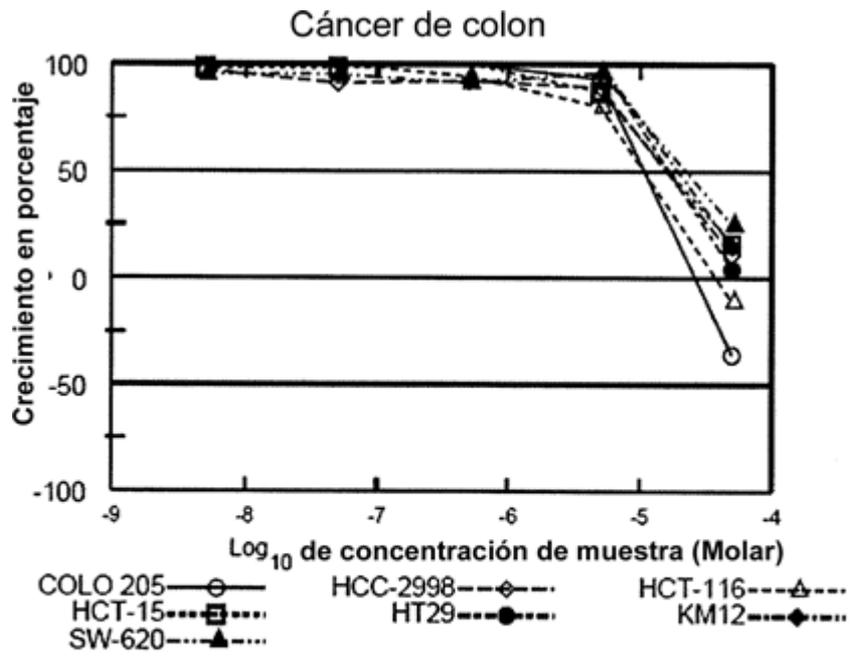


FIG. 1C

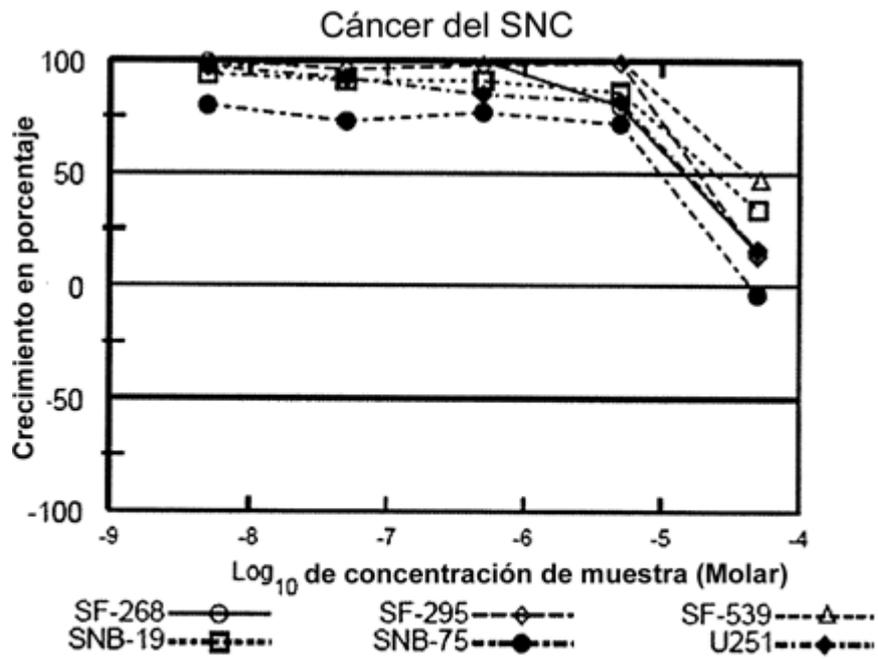


FIG. 1D

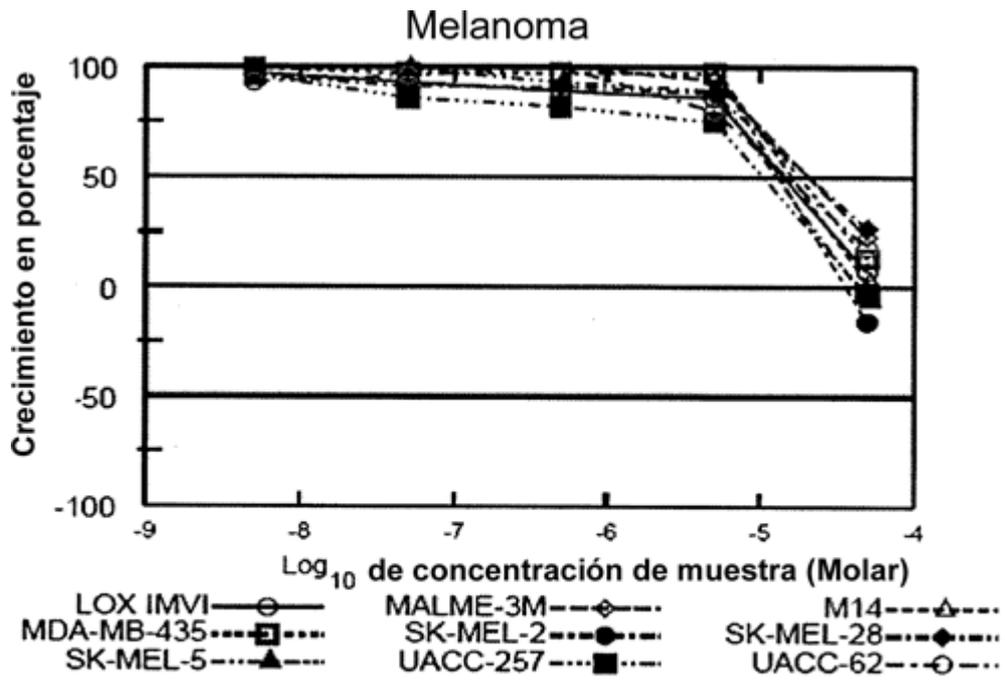


FIG. 1E

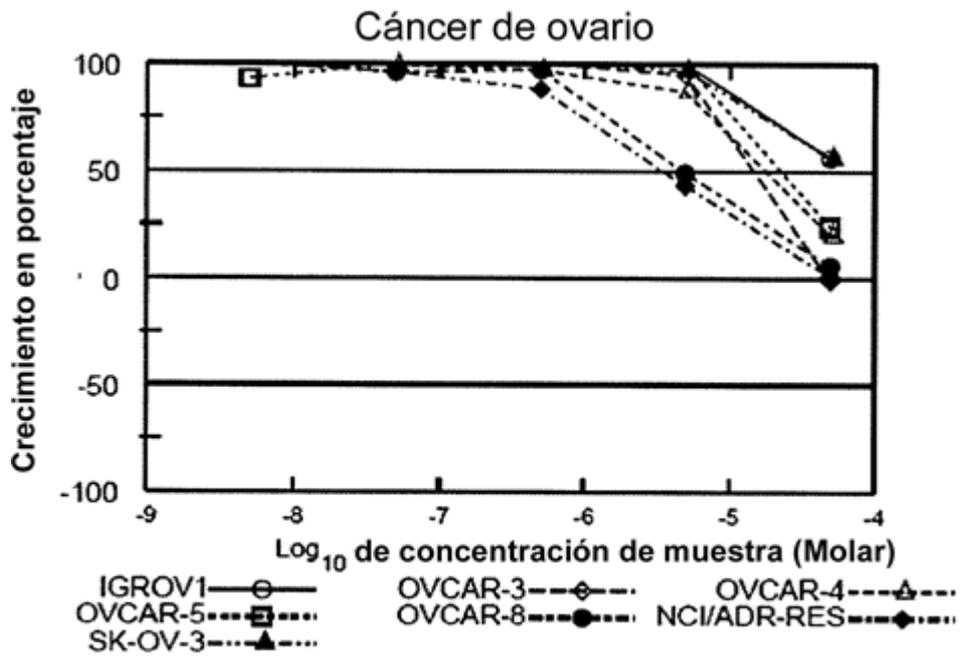


FIG. 1F

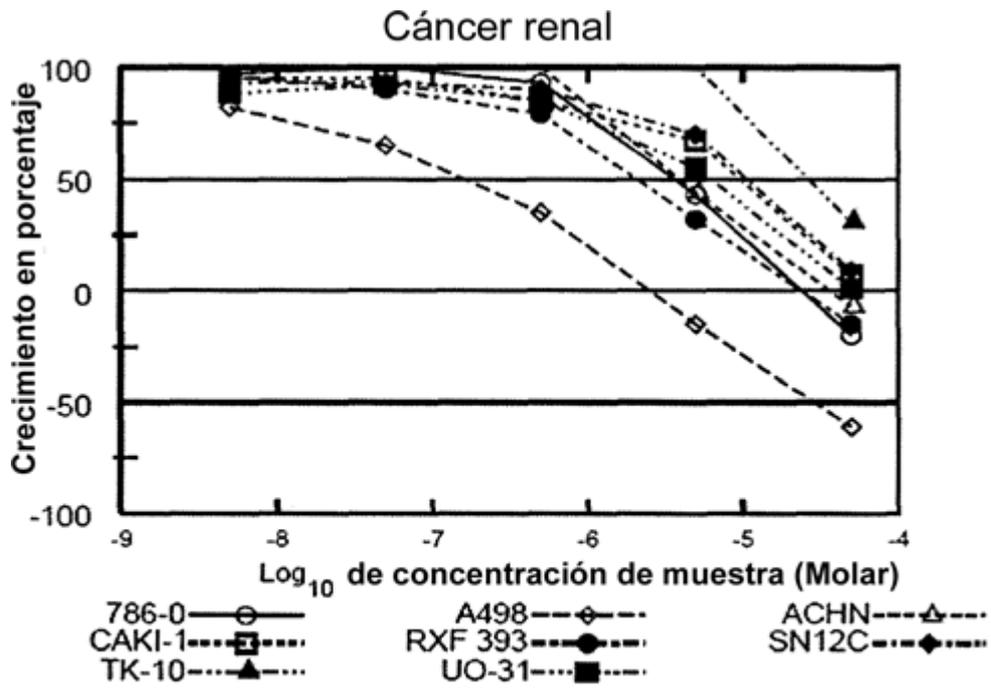


FIG. 1G

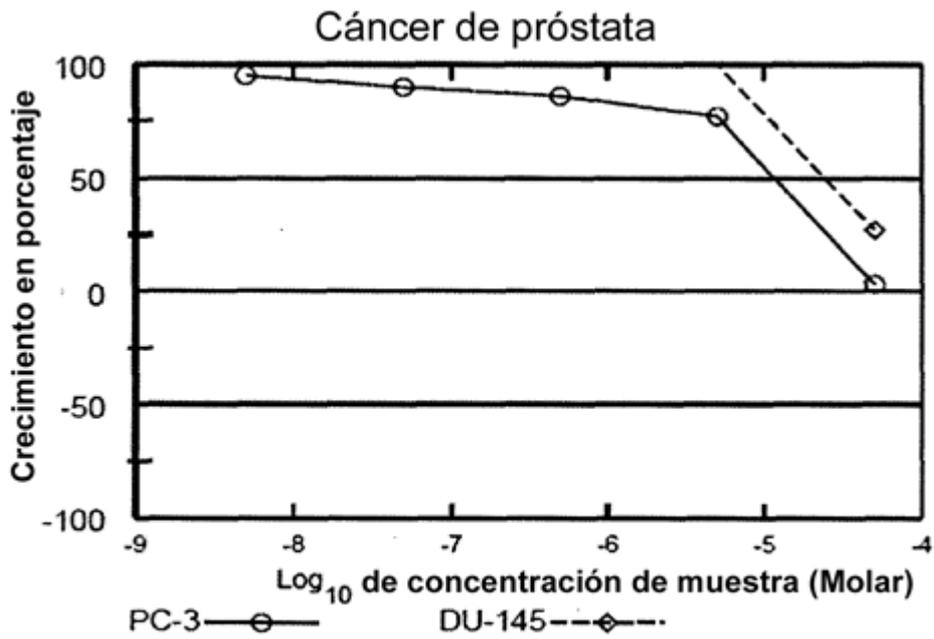


FIG. 1H

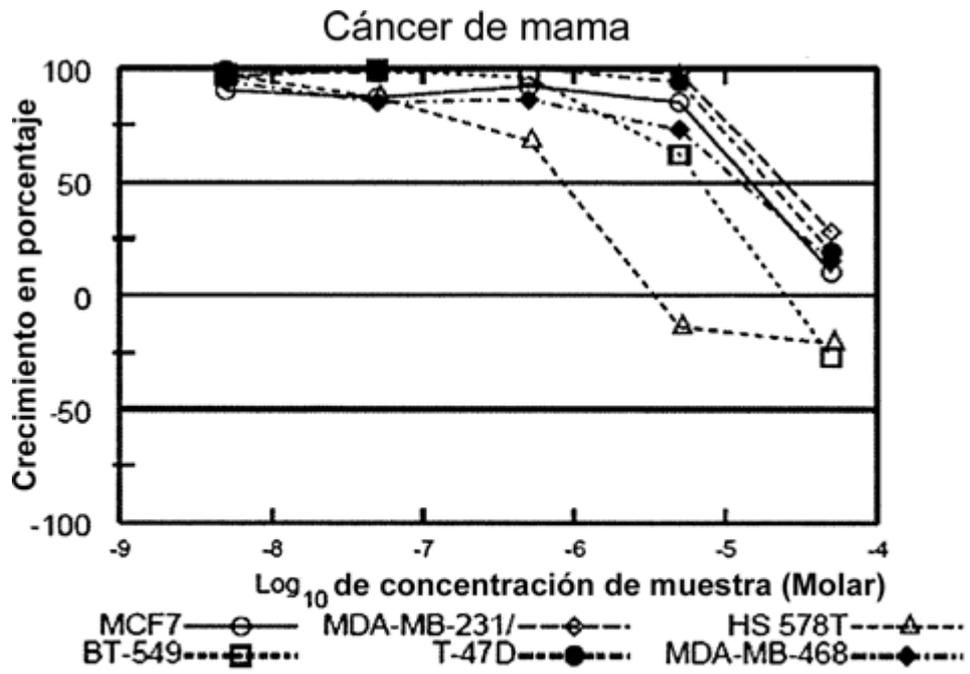


FIG. 1I

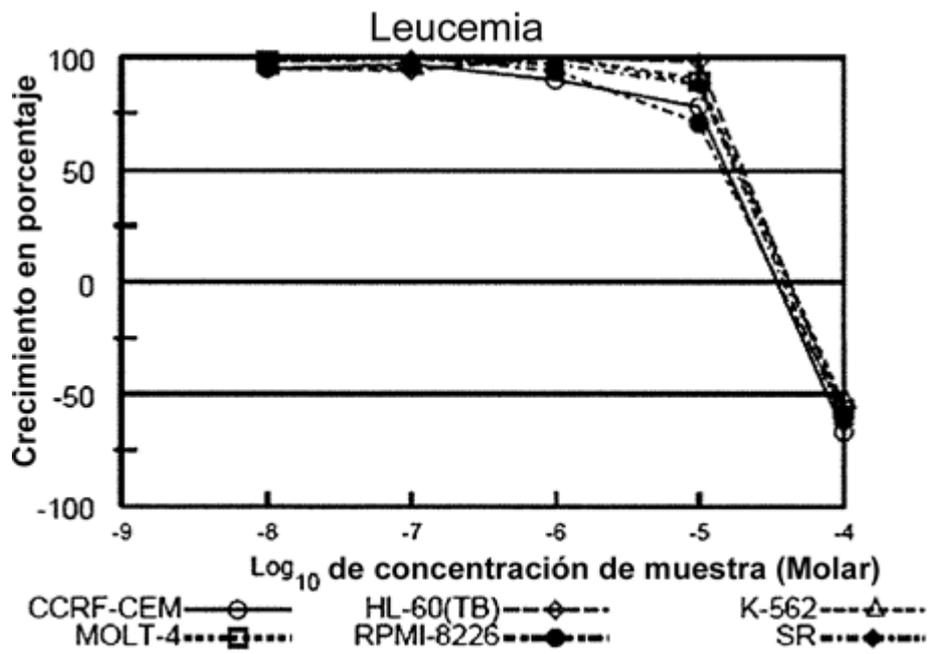


FIG. 2A

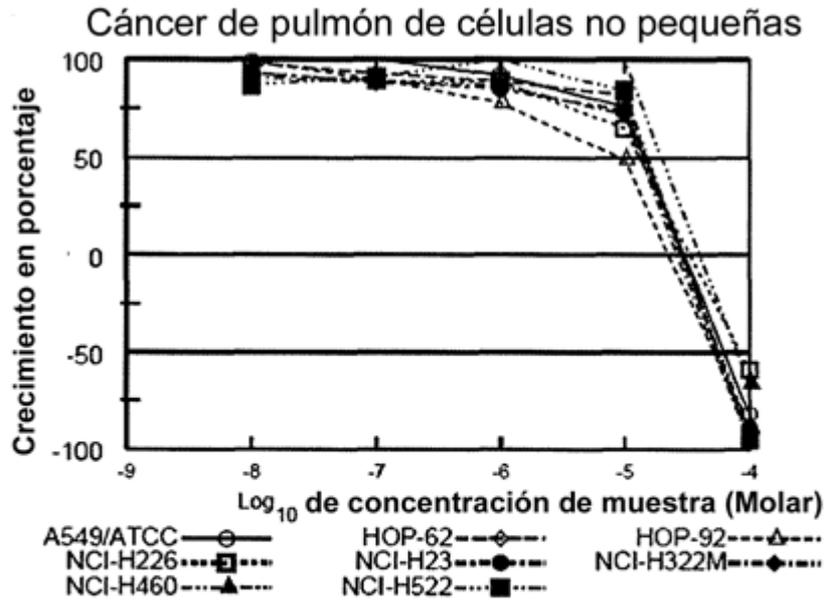


FIG. 2B

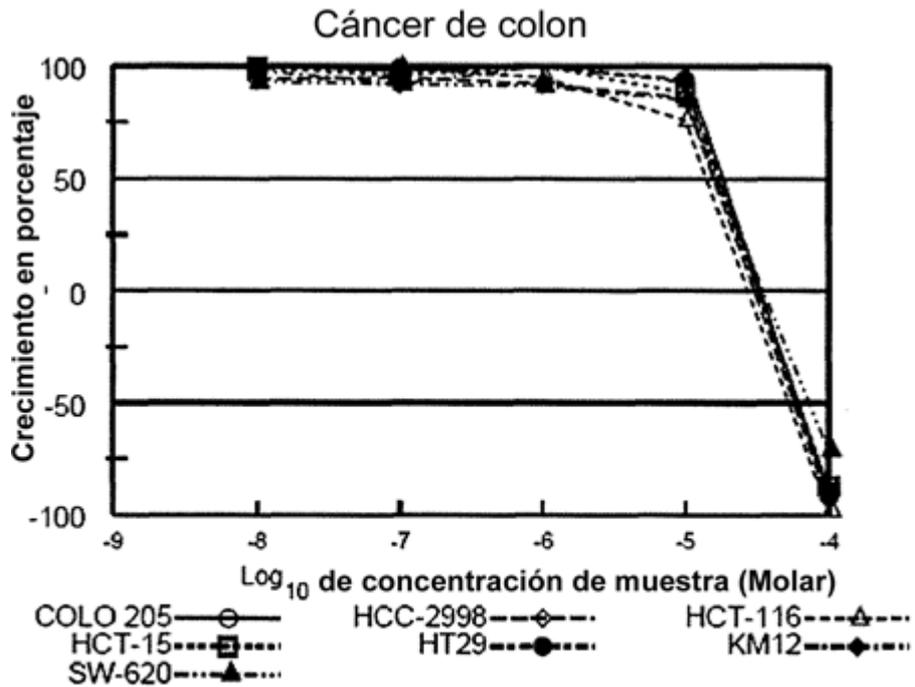


FIG. 2C

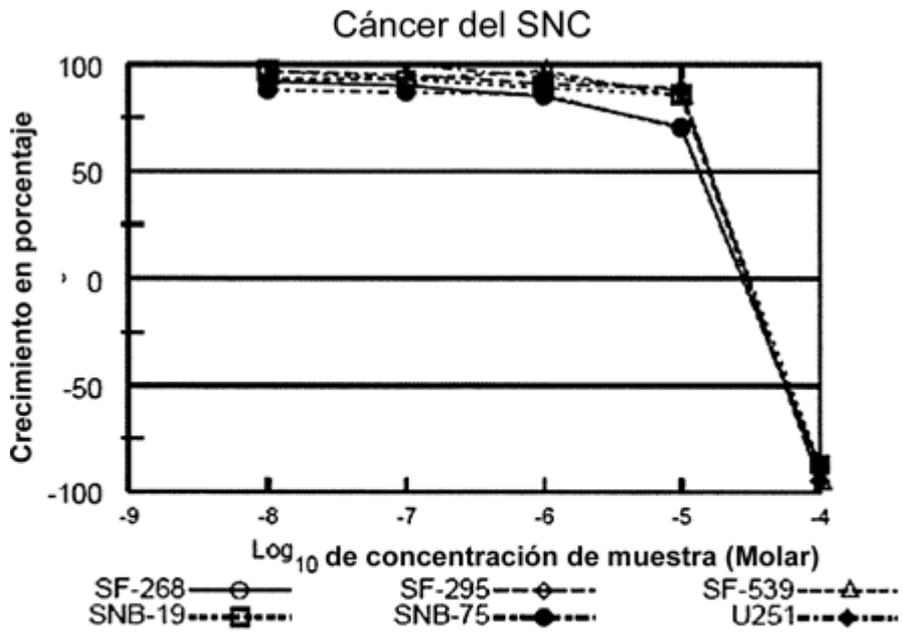


FIG. 2D

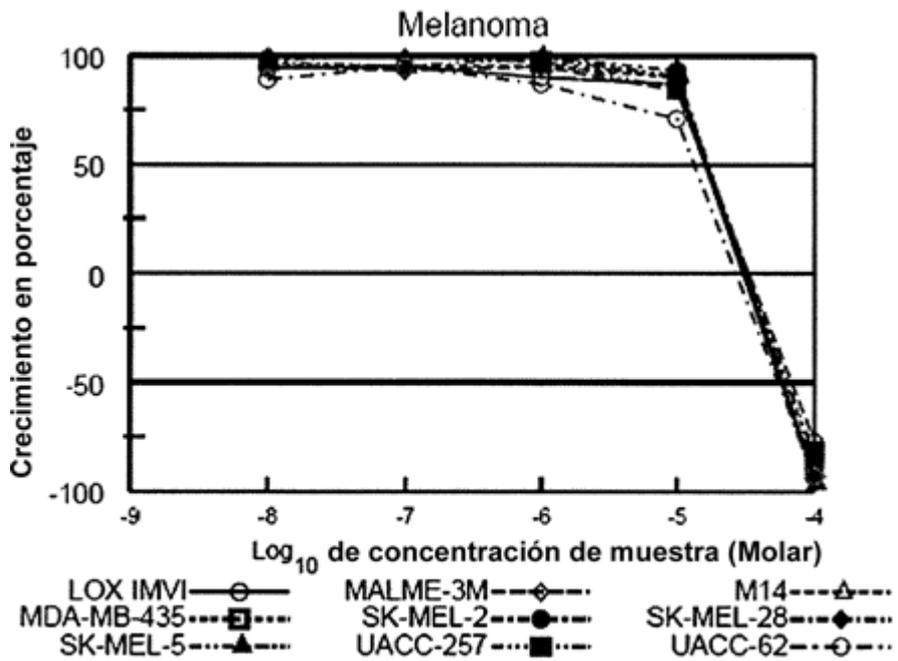


FIG. 2E

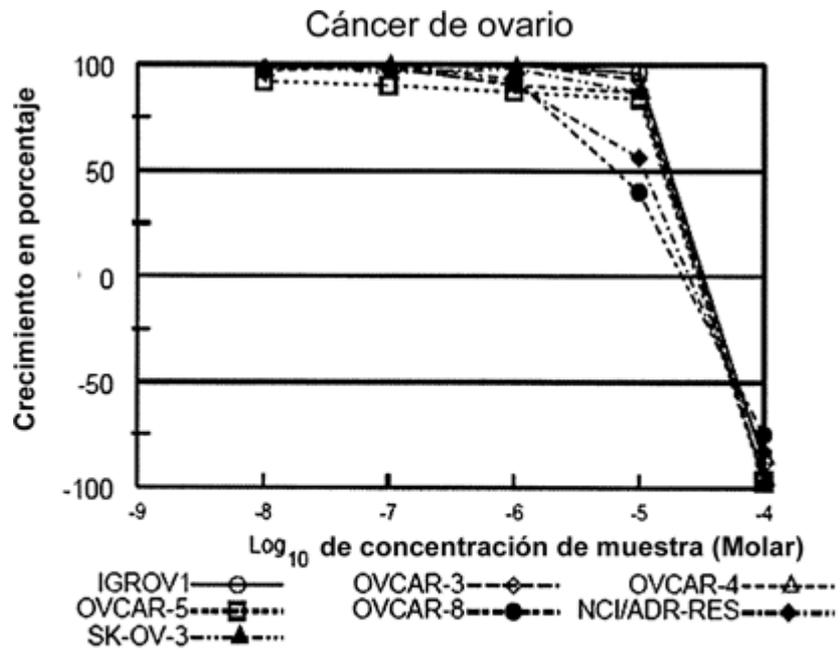


FIG. 2F

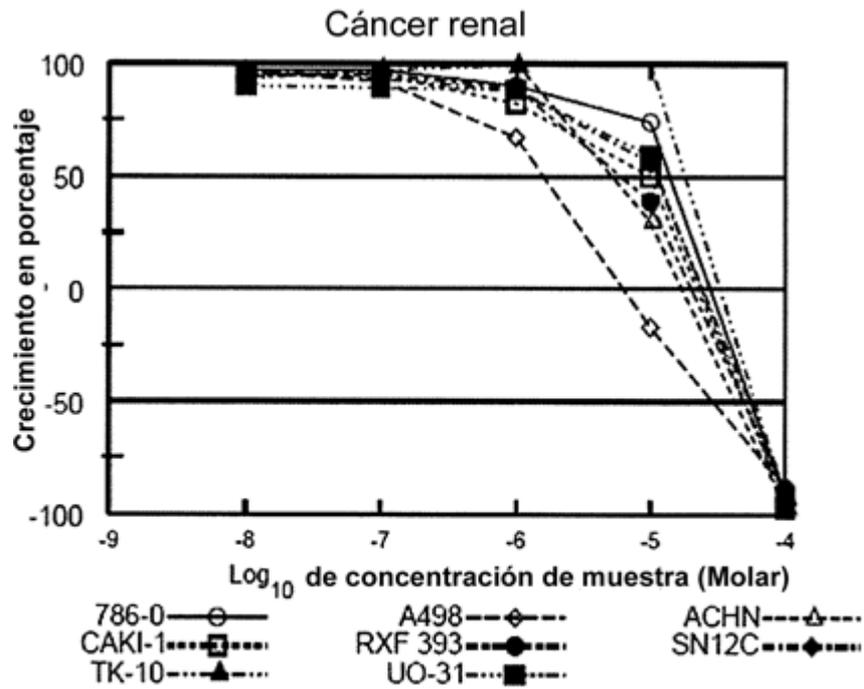


FIG. 2G

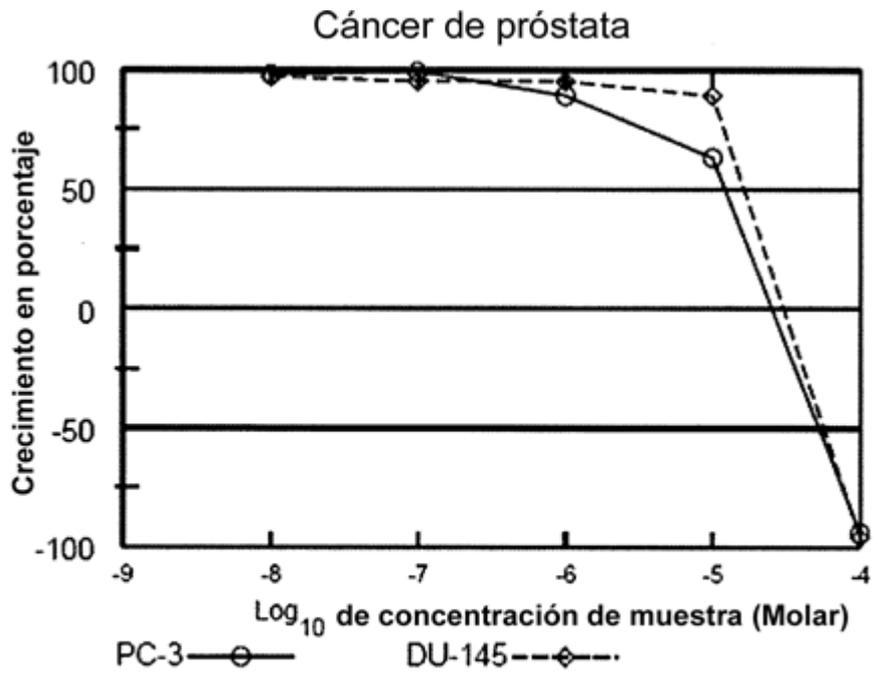


FIG. 2H

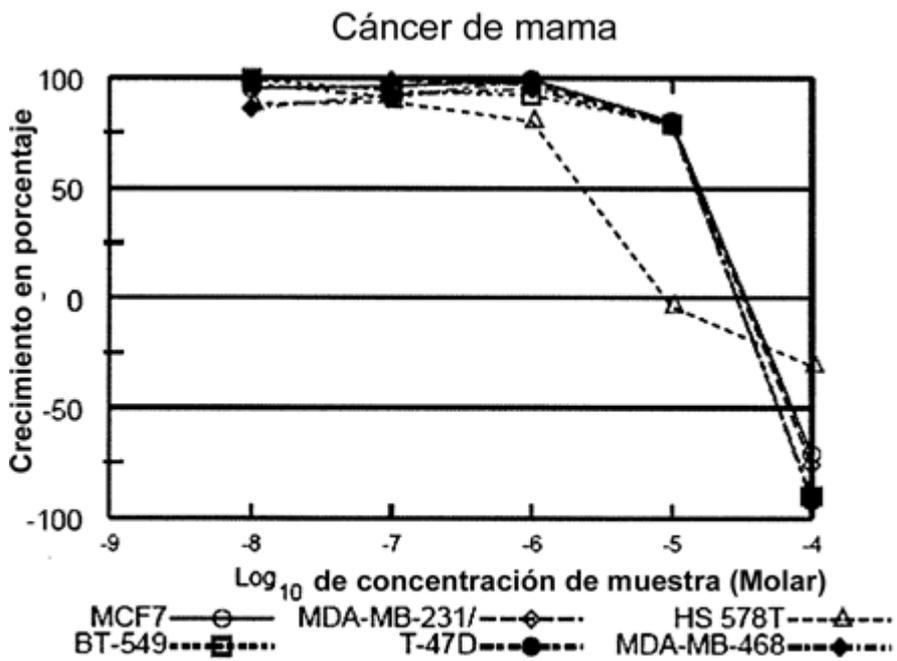


FIG. 2I

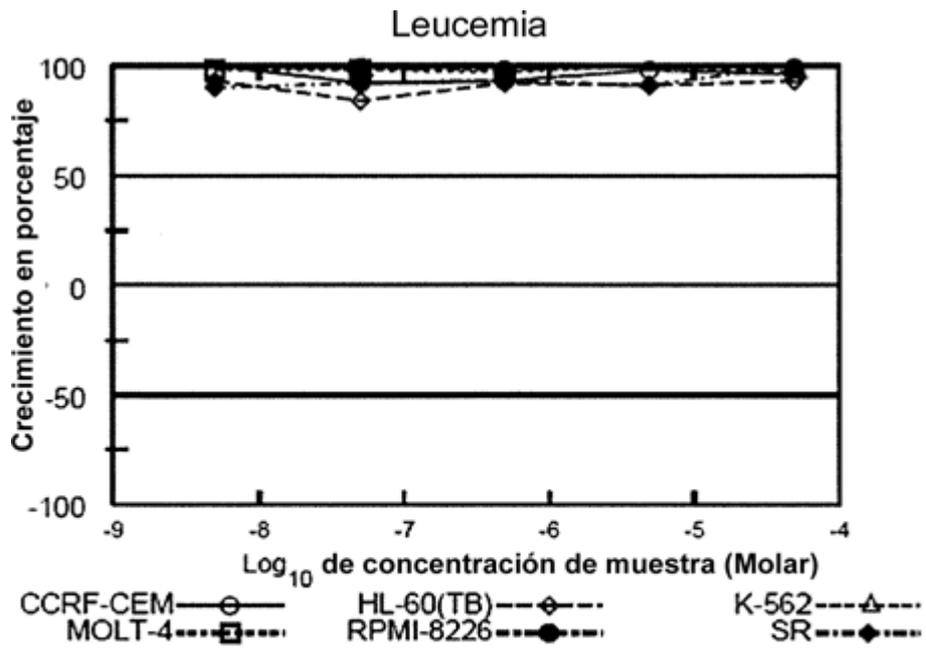


FIG. 3A

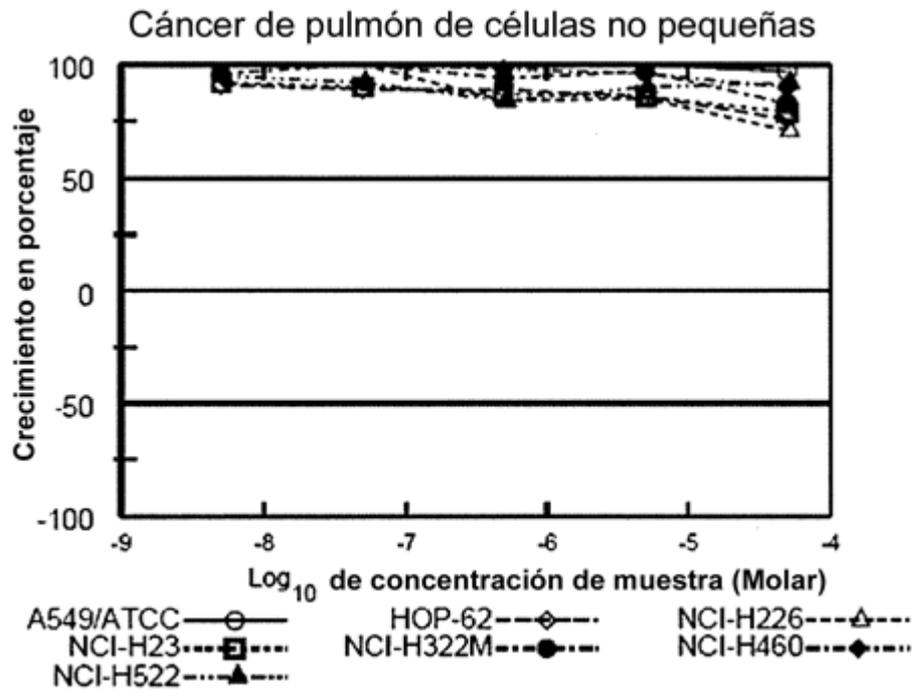


FIG. 3B

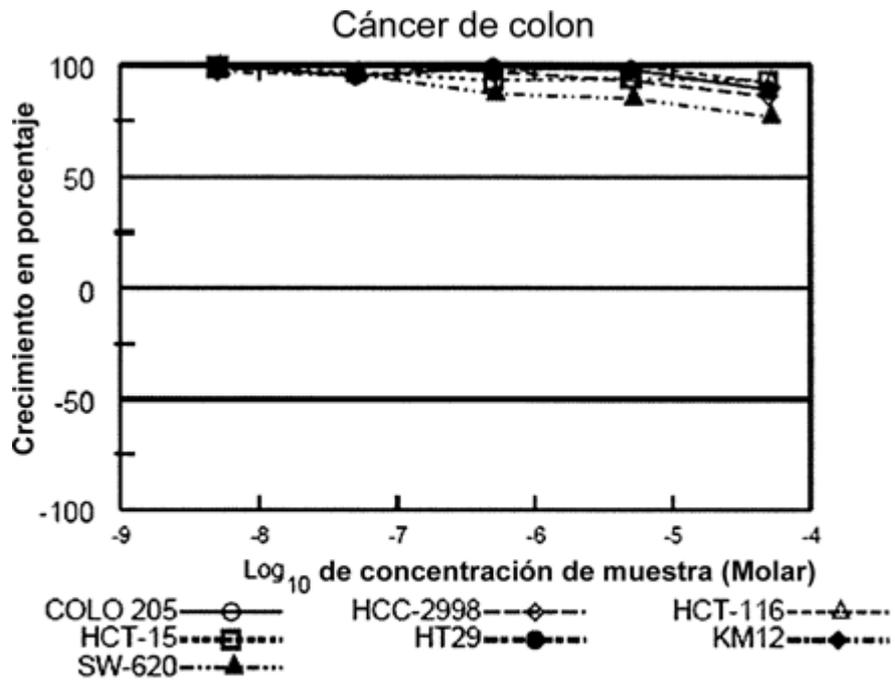


FIG. 3C

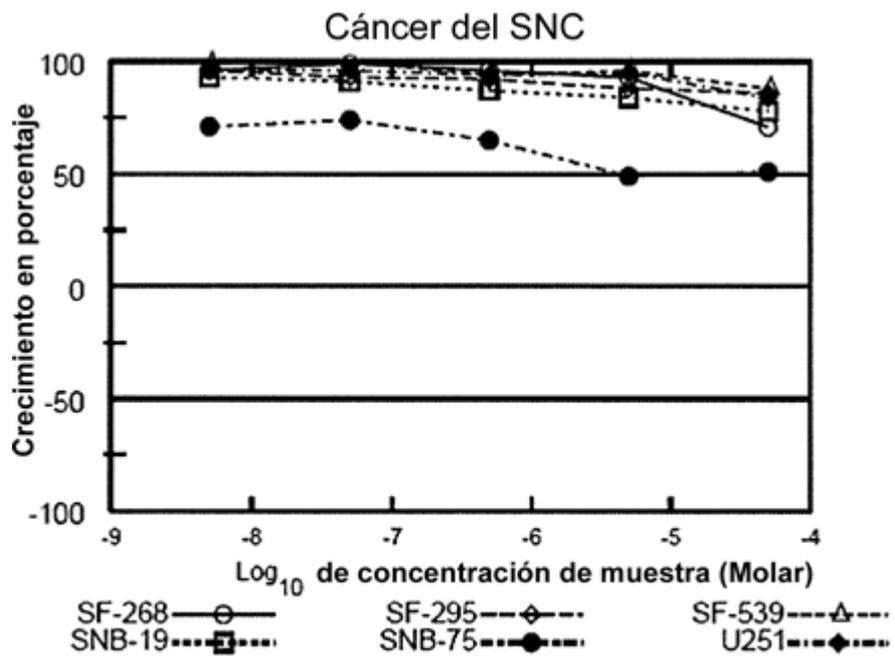


FIG. 3D

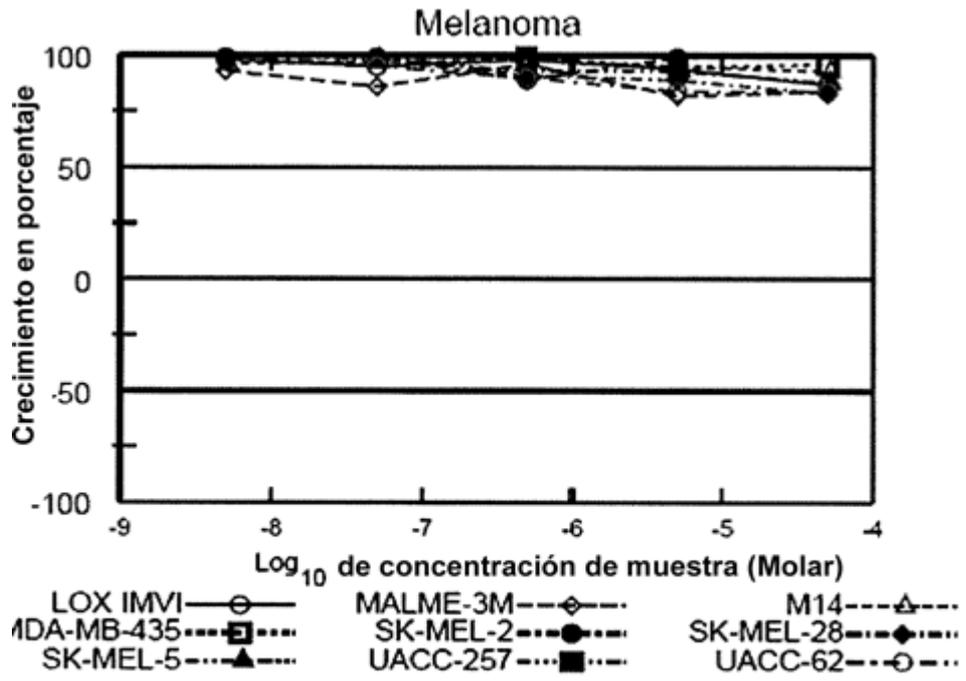


FIG. 3E

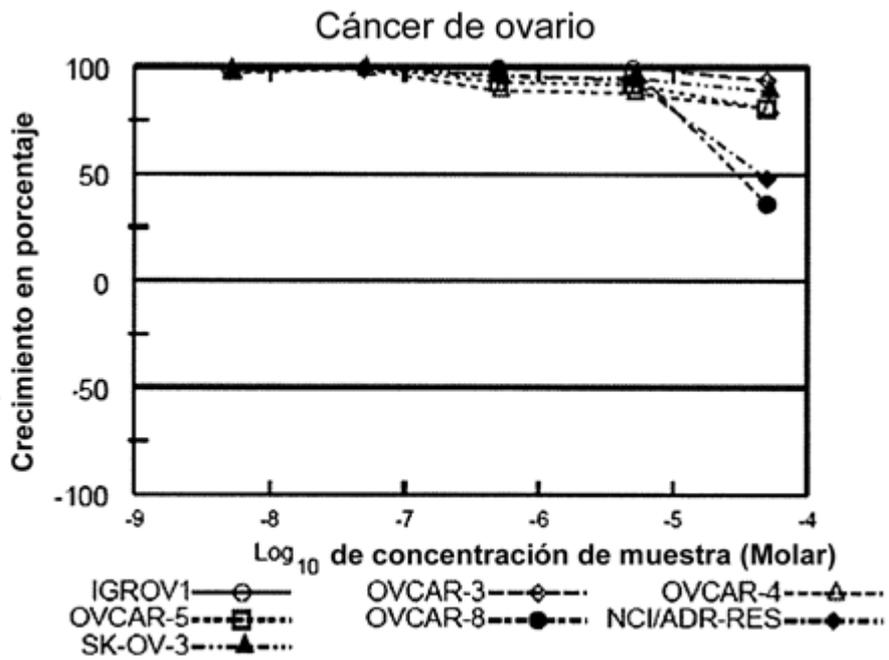


FIG. 3F

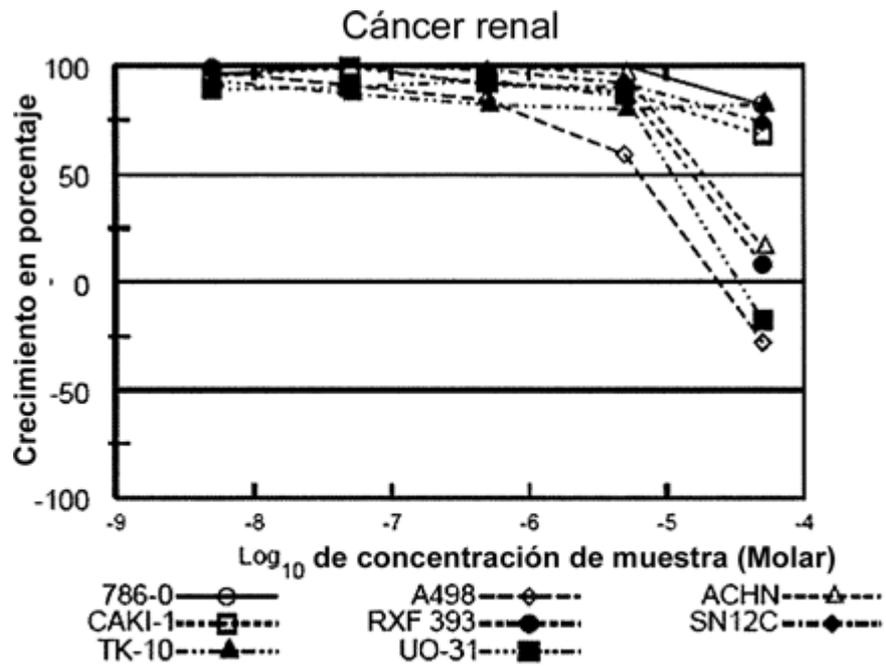


FIG. 3G

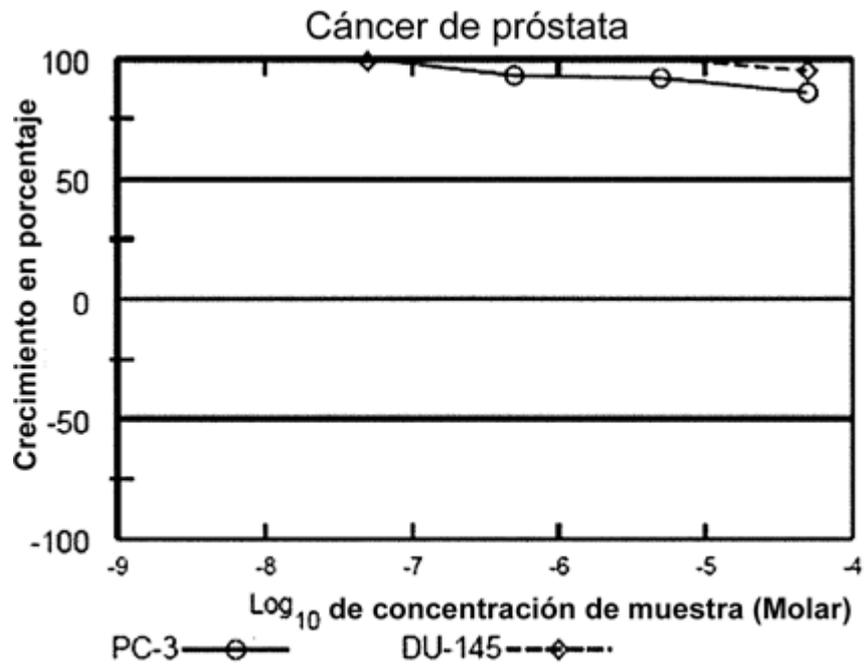


FIG. 3H

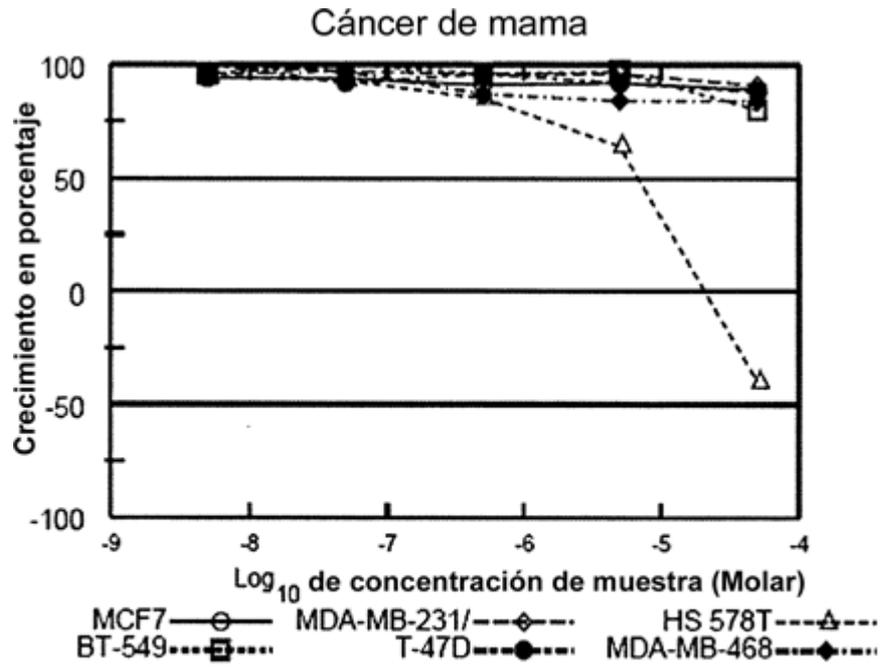


FIG. 3I

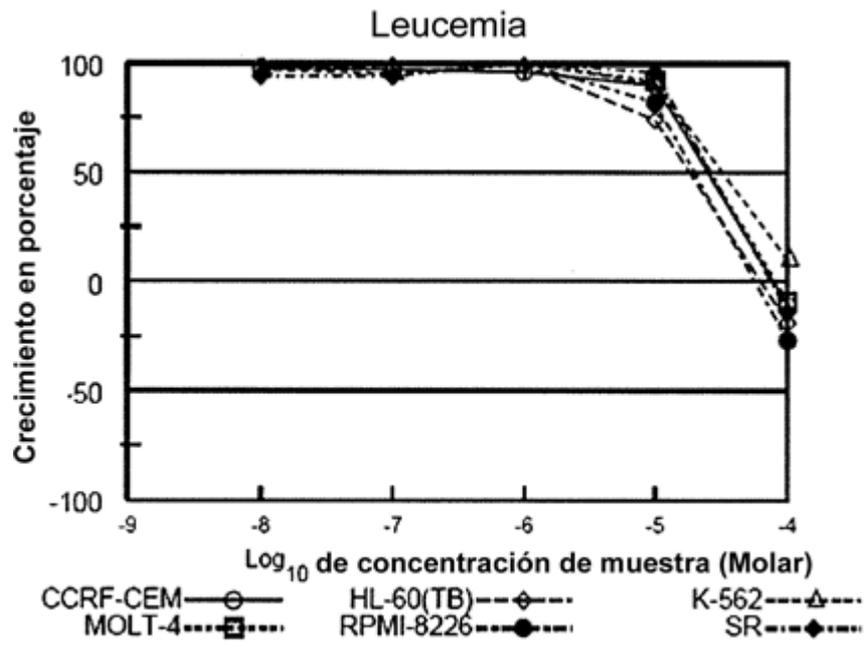


FIG. 4A

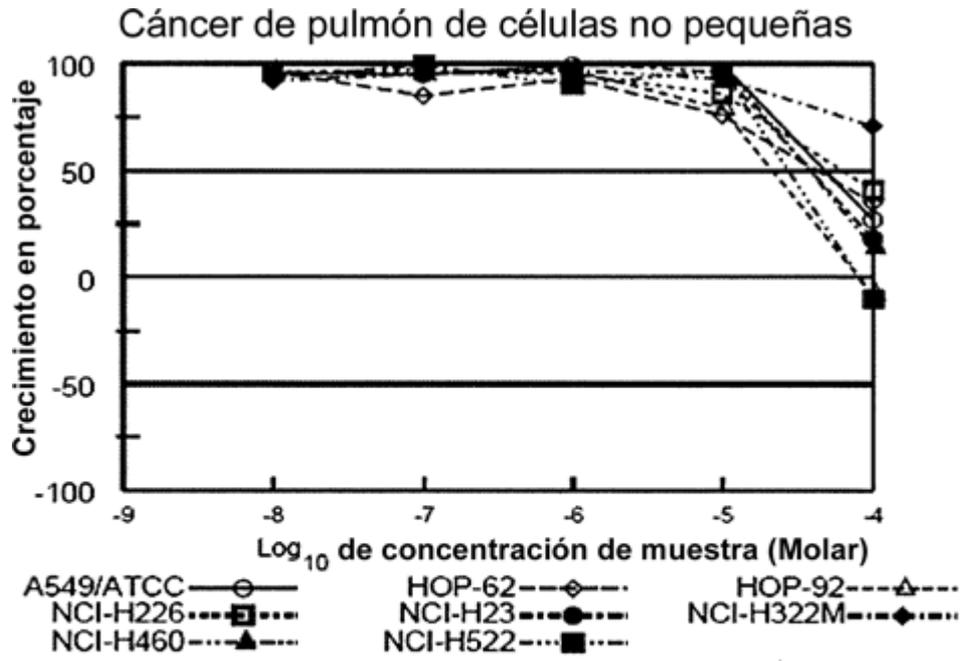


FIG. 4B

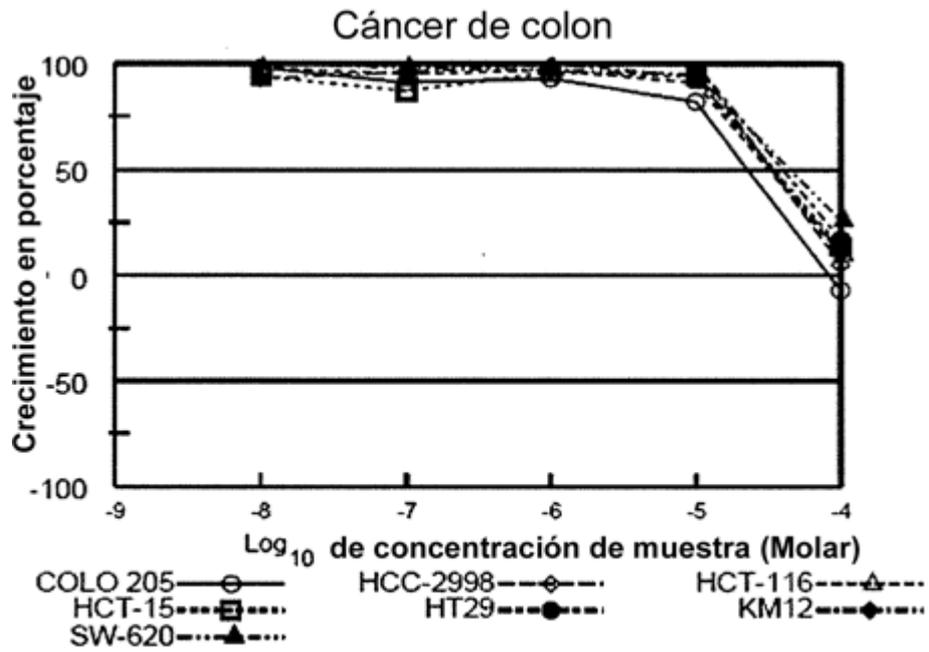


FIG. 4C

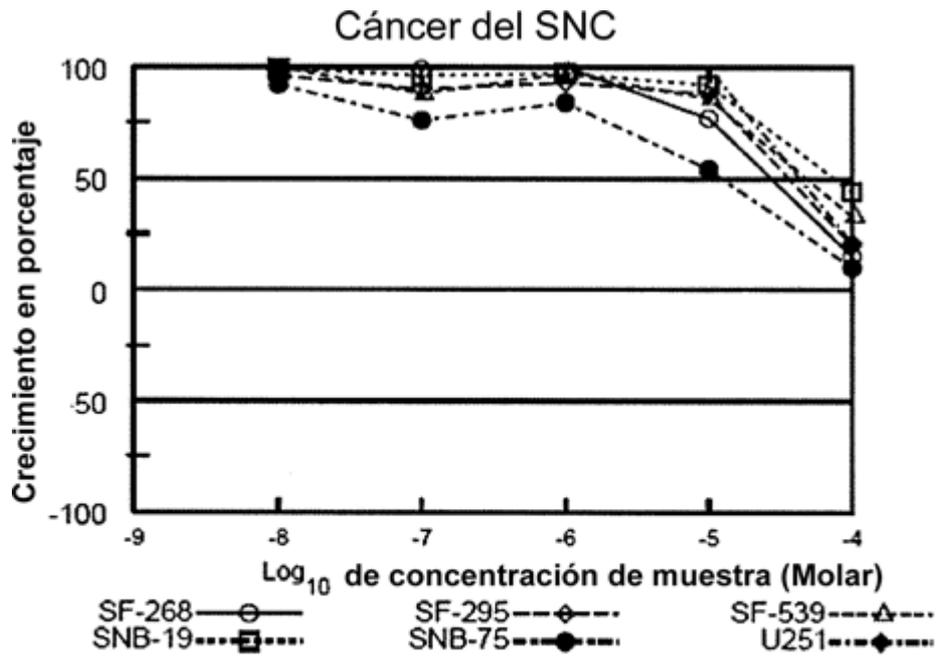


FIG. 4D

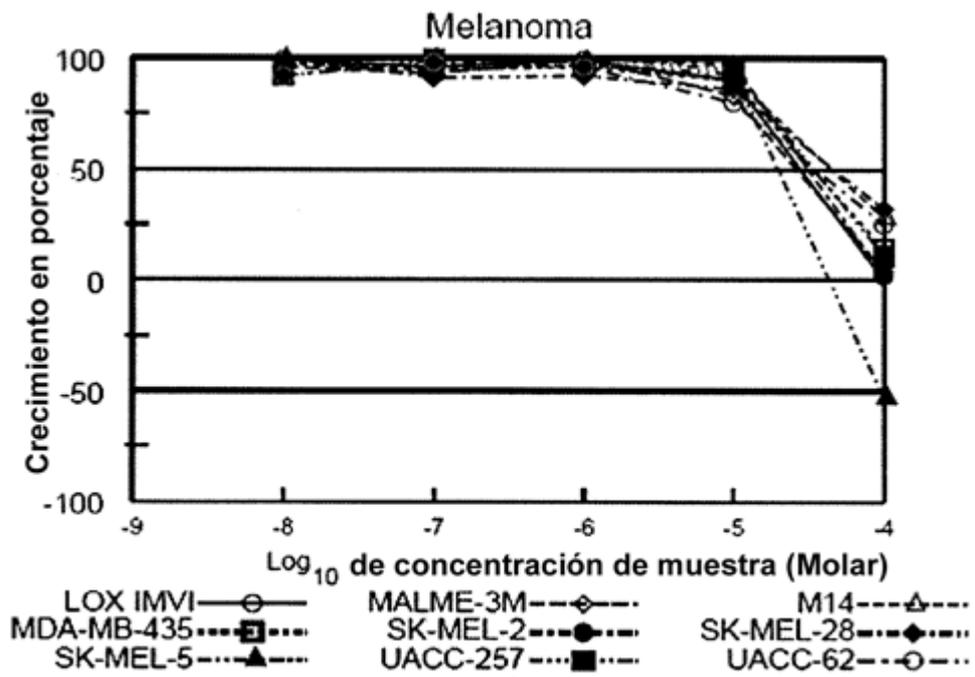


FIG. 4E

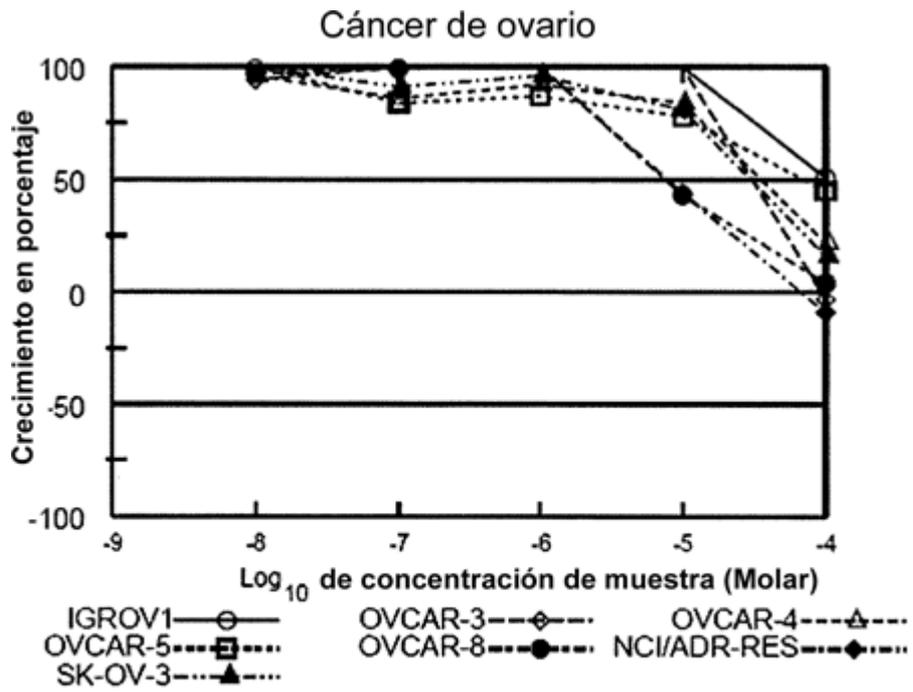


FIG. 4F

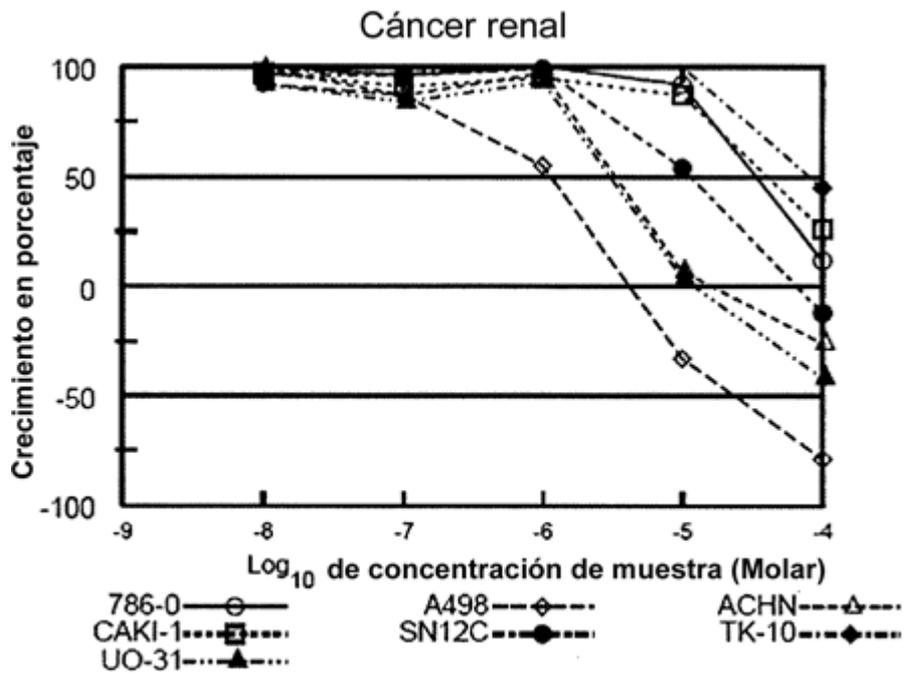


FIG. 4G

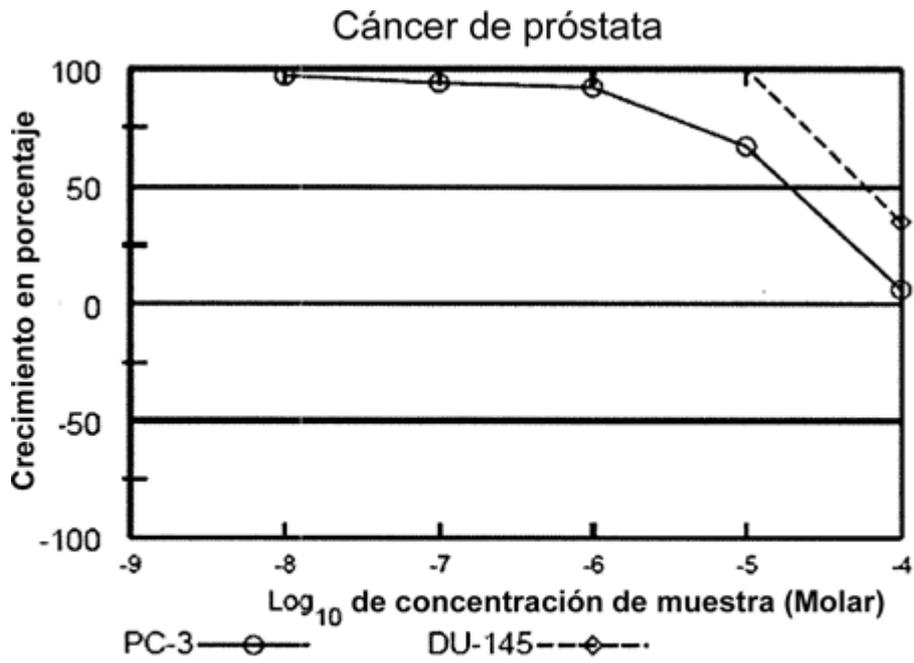


FIG. 4H

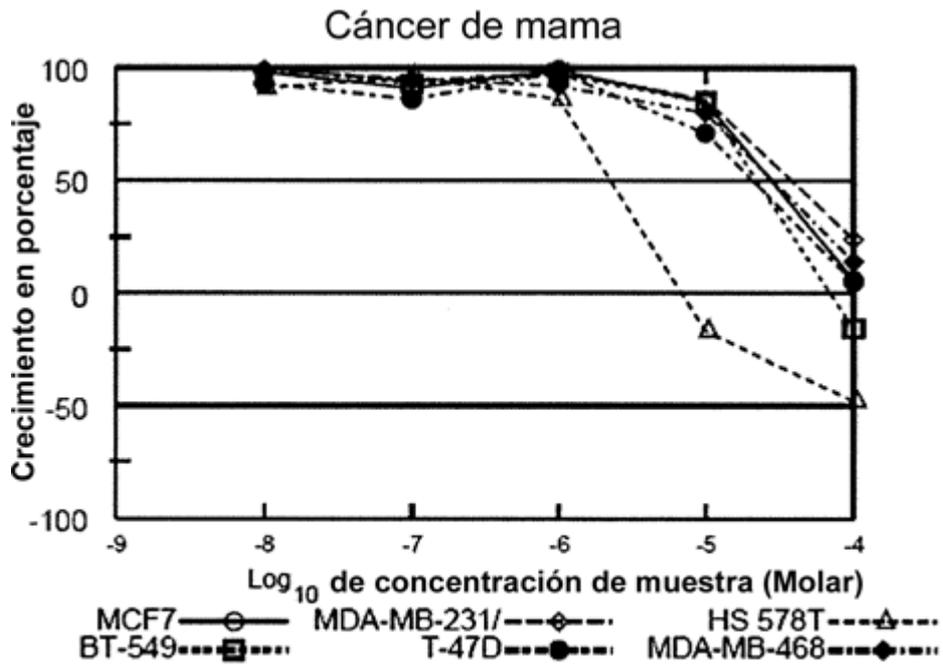


FIG. 4I

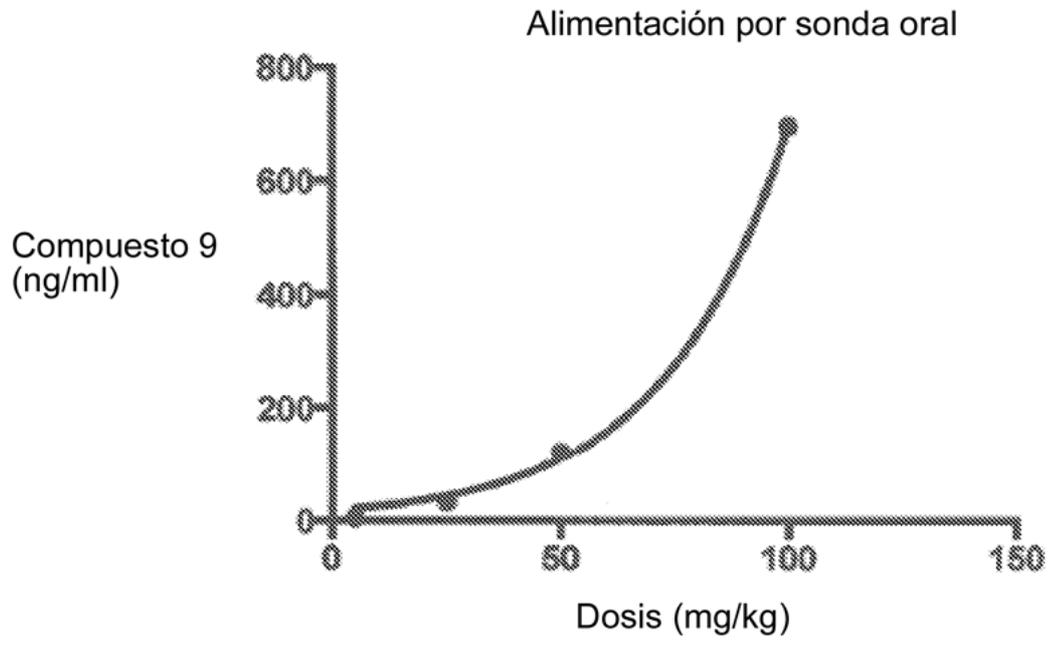


FIG. 5

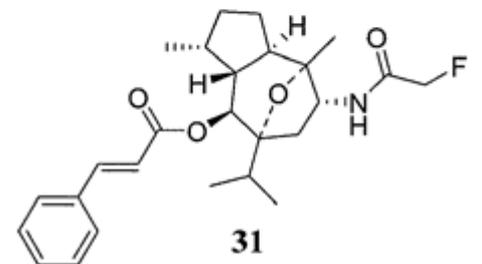
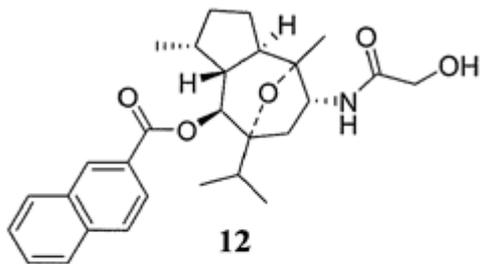
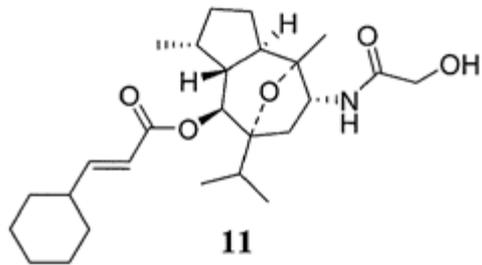
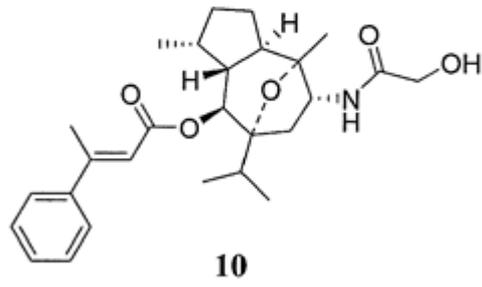
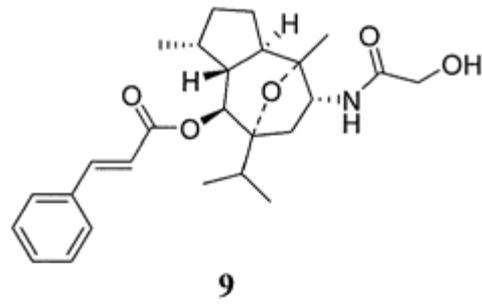


FIG. 6

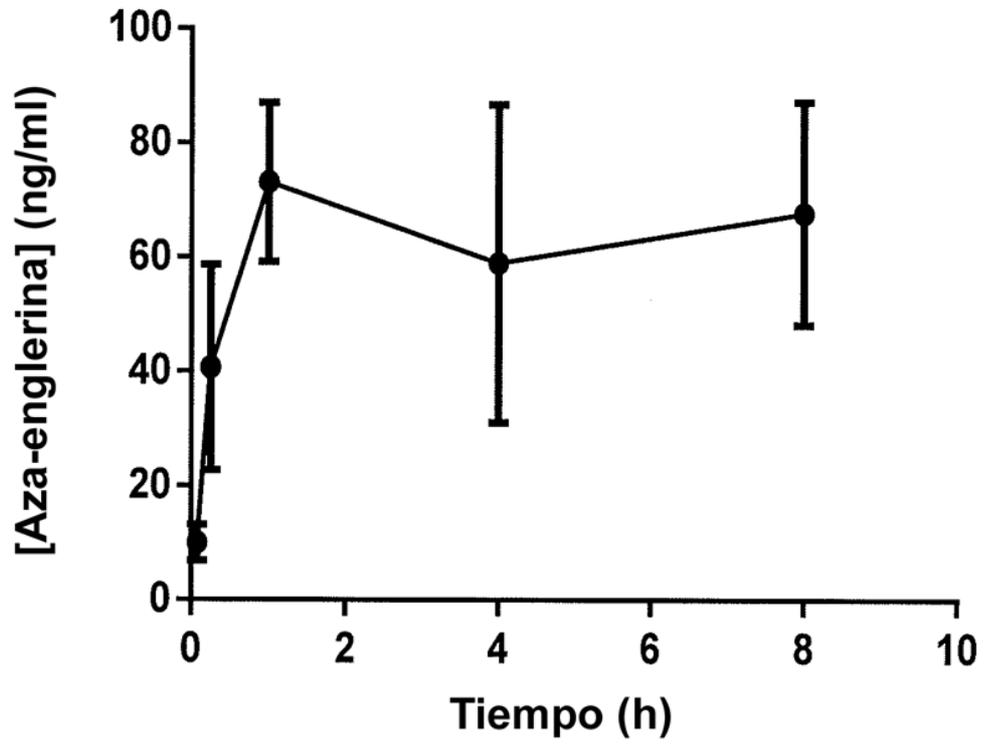


FIG. 7