

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 712 476**

51 Int. Cl.:

**C07C 237/26** (2006.01)

**C07D 221/18** (2006.01)

**C07D 471/04** (2006.01)

**C07D 207/08** (2006.01)

**C07D 295/155** (2006.01)

**A61K 31/437** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.08.2013 PCT/US2013/057690**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.03.2014 WO14036502**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.08.2013 E 13762660 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018 EP 2890673**

54 Título: **Compuestos de tetraciclina**

30 Prioridad:

**31.08.2012 US 201261695947 P**

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

**13.05.2019**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**XIAO, XIAO-YI;  
CLARK, ROGER B.;  
HUNT, DIANA KATHARINE;  
SUN, CUIXIANG;  
RONN, MAGNUS;  
ZHANG, WU-YAN y  
HE, MINSHENG**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 712 476 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Compuestos de tetraciclina

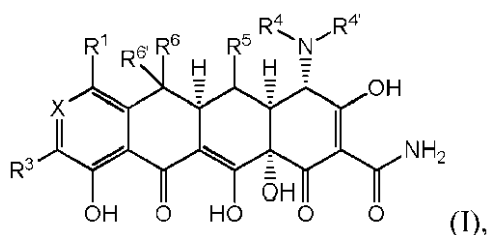
Antecedentes de la invención

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

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

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a los compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para uso como se definen en las reivindicaciones anejas. También se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I):



15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que las variables son como se definen y describen en el presente documento.

20 Se describe además una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La composición farmacéutica se puede usar en terapia, tal como en el tratamiento de una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto.

25 De forma similar, se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para tratar una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

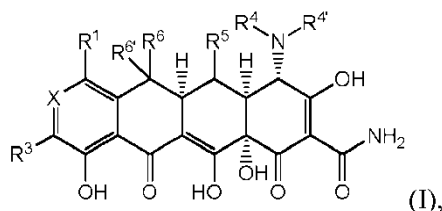
También se describe un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en un método para prevenir una infección (por ejemplo, una infección bacteriana) en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Se describe además un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en terapia.

Descripción detallada de la invención

35 La presente invención es como se define en las reivindicaciones anejas. También se describe en el presente documento un compuesto representado por la Fórmula Estructural (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las variables en la Fórmula Estructural (I) se describen en el presente documento en los siguientes párrafos. Se entiende que la descripción engloba todas las combinaciones de las variables sustituyentes (es decir, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.) definidas en el presente documento.

Una primera descripción se refiere a un compuesto que tiene la Fórmula Estructural (I):



40 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

X se selecciona de N y C(R<sup>2</sup>);

cada uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -OR<sup>A</sup>, -C(O)NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo; o

5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo carbociclilo o heterociclilo; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman opcionalmente junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo carbociclilo o heterociclilo;

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo;

10 R<sup>4'</sup> se selecciona de hidrógeno, -(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en común para formar un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

R<sup>6</sup> se selecciona de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

15 cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, y -C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

20 cada R<sup>B</sup> y cada R<sup>B'</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -C(O)H, -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, y -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

cada R<sup>C</sup> se selecciona independientemente de -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo; y

25 cada R<sup>D</sup> y cada R<sup>E</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo,

en la que cualquier porción alquílica, alquilénica, carbociclífica o heterociclífica de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>B'</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, o R<sup>E</sup>, o formada tomando juntos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup>, está opcional e independientemente sustituida.

En un primer aspecto de la primera descripción:

30 cualquier porción alquílica o alquilénica de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> está opcional e independientemente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, =O, OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>, y S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>;

cualquier porción alquílica o alquilénica de R<sup>6</sup>, R<sup>A</sup>, o R<sup>C</sup>, está opcional e independientemente sustituida con uno o más fluoro;

35 cualquier porción carbociclífica o heterociclífica de cualquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, o cualquier anillo formado tomando juntos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup>, está opcional e independientemente sustituido en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, =O, fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-(C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> carbociclilo), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-(heterociclilo de 4-13 miembros), OR<sup>A</sup>, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>, y S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>;

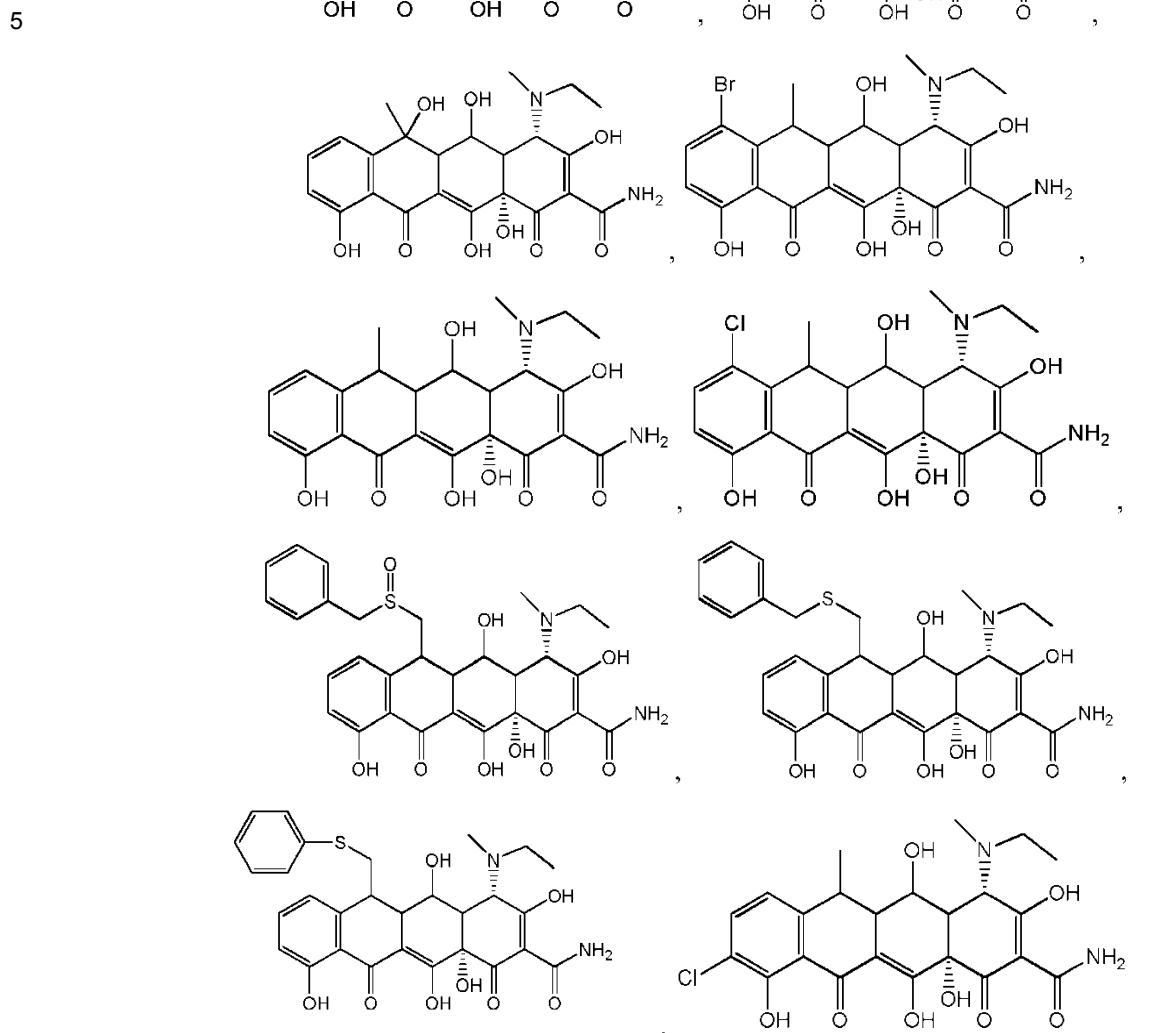
40 cualquier porción heterociclífica de cualquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, o cualquier anillo formado tomando juntos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup>, está opcional e independientemente sustituido en un átomo de nitrógeno sustituible con R<sup>F</sup>;

45 cada R<sup>F</sup> se selecciona independientemente de -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(hidroxialquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -C(O)H, -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-C(O)<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup> y -C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

50 cualquier porción carbociclífica o heterociclífica de R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>B'</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, cualquier porción cicloalquílica de R<sup>6</sup>, o cualquier sustituyente de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, está opcional e independientemente sustituido en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de fluoro, cloro, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N(alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>;

cualquier porción heterociclística de  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$ , o cualquier sustituyente heterociclístico de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , o  $R^6$ , está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno sustituable con -alquilo de  $C_1$ - $C_4$ , o - $S(O)_{1-2}$ -(alquilo  $C_1$ - $C_4$ ). El resto de las variables son como se describen y definen en la primera descripción.

En un segundo aspecto de la primera descripción, el compuesto es distinto de:



10 o una sal de cualquiera de los anteriores. El resto de las variables son como se describen y definen en la primera descripción, o primer aspecto de la misma.

En un tercer aspecto de la primera descripción, cada uno de  $R^5$ ,  $R^6$  y  $R^6$  es hidrógeno. El resto de las variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primero o segundo aspecto de la misma.

15 En un cuarto aspecto de la primera descripción, X es  $C(R^2)$ . El resto de las variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primer, segundo o tercer aspecto de la misma.

En un quinto aspecto de la primera descripción:

X se selecciona de N y  $C(R^2)$ ;

cada uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se selecciona independientemente de hidrógeno, halo, -(alquilo  $C_1$ - $C_6$ ),  $-OR^A$ ,  $NR^B R^B$ ,  $-C(O)NR^B R^B$ ,  $S(O)_{0-2}R^C$ , -(alquilen  $C_0$ - $C_6$ )-carbociclilo, y -(alquilen  $C_0$ - $C_6$ )-heterociclilo; o

20  $R^1$  y  $R^2$  se toman opcionalmente junto con átomos a los que están unidos para formar un anillo carbociclístico o heterociclístico; o

R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> se toman opcionalmente junto con átomos a los que están unidos para formar un anillo carbocíclico o heterocíclico;

R<sup>4</sup> se selecciona de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo;

5 R<sup>4'</sup> se selecciona de hidrógeno, -(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>), S(O)<sub>1-2</sub>R<sup>C</sup>, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), y -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-NR<sup>D</sup>R<sup>E</sup>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup> se toman opcionalmente junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en común para formar un anillo de 4-8 miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales seleccionados independientemente de N, O y S;

R<sup>6'</sup> se selecciona de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) y -(cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>);

10 cada R<sup>A</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, y -C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

15 cada R<sup>B</sup> y cada R<sup>B'</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -C(O)H, -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, y -C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

cada R<sup>C</sup> se selecciona independientemente de -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo; y

20 cada R<sup>D</sup> y cada R<sup>E</sup> se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, y -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo;

en la que cualquier porción alquímica, alquilénica, carbocíclica o heterocíclica de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup>, R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>B'</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, o R<sup>E</sup>, o formada tomando juntos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup>, está opcional e independientemente sustituida. El resto de las variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primer, segundo, tercer o cuarto aspecto de la misma.

25 En un sexto aspecto de la primera descripción:

cualquier porción alquímica o alquilénica de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup> está opcional e independientemente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, =O, OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>, y S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>;

30 cualquier porción alquímica o alquilénica de R<sup>6'</sup>, R<sup>A</sup>, o R<sup>C</sup>, está opcional e independientemente sustituida con uno o más fluoro;

cualquier porción carbocíclica o heterocíclica de cualquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup>, o cualquier anillo formado tomando juntos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup>, está opcional e independientemente sustituido en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, =O, fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, un heterociclilo de 4-13 miembros, OR<sup>A</sup>, NR<sup>B</sup>R<sup>B'</sup>, y S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>C</sup>;

35 cualquier porción heterocíclica de cualquiera de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup>, o cualquier anillo formado tomando juntos R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup>, o R<sup>4</sup> y R<sup>4'</sup>, está opcional e independientemente sustituido en un átomo de nitrógeno sustituible con R<sup>F</sup>;

40 cada R<sup>F</sup> se selecciona independientemente de -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, -C(O)-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-carbociclilo, -C(O)H, -C(O)-(alquilen C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>)-heterociclilo, y -C(O)N(R<sup>D</sup>)(R<sup>E</sup>);

45 cualquier porción carbocíclica o heterocíclica de R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>B'</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, cualquier porción cicloalquímica de R<sup>6'</sup>, o cualquier sustituyente de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup>, está opcional e independientemente sustituido en un átomo de carbono con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, -O-fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, =O, -OH, -NH<sub>2</sub>, -NH(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y -N(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)<sub>2</sub>; y

50 cualquier porción heterocíclica de R<sup>A</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>B'</sup>, R<sup>C</sup>, R<sup>D</sup>, R<sup>E</sup>, R<sup>F</sup>, o cualquier sustituyente heterocíclico de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5</sup>, o R<sup>6</sup>, está opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno sustituible con -alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, o -S(O)<sub>1-2</sub>(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>). El resto de las variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primer, segundo, tercer, cuarto o quinto aspecto de la misma.

En un séptimo aspecto de la primera descripción, X es N. Las demás variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto o sexto aspecto de la misma.

5 En un octavo aspecto de la primera descripción,  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halo, -(alquilo  $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo,  $-NR^B R^B$ ,  $-C(O)NR^B R^B$ ,  $-OR^A$ , -(alquileo  $C_0-C_6$ )-carbociclilo, y -(alquileo  $C_0-C_6$ )-heterociclilo, en los que  $R^A$  es alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más flúoro. Las demás variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto o séptimo aspecto de la misma.

En un noveno aspecto de la primera descripción,  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y  $-N(R^B)(R^B)$ , en el que  $R^B$  es hidrógeno. Las demás variables son como se describen y definen en la primera descripción, o el primer, segundo, tercer, cuarto, quinto, sexto, séptimo u octavo aspecto de la misma.

10 Una segunda descripción es un compuesto de Fórmula Estructural (I), en la que  $R^4$  se selecciona de hidrógeno y -(alquilo  $C_1-C_6$ );  $R^4$  se selecciona de hidrógeno, -(alquilo  $C_2-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de hidroxilo y halo, -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-C(O)$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)$ -(alquileo  $C_1-C_6$ )- $N(R^D)(R^E)$ , y  $S(O)_{1-2}R^C$ ; o  $R^4$  y  $R^4$  se toman junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos en común para formar un anillo de 4-6 miembros que comprende opcionalmente 1-2 heteroátomos adicionales  
15 seleccionados independientemente de N, O y S;  $R^C$  es -(alquilo  $C_1-C_6$ ); y cada uno de  $R^D$  y  $R^E$  se selecciona independientemente de hidrógeno y -(alquilo  $C_1-C_6$ ). Las demás variables son como se describen y definen en la primera descripción, o cualquier aspecto de la misma.

En un primer aspecto de la segunda descripción,  $R^4$  se selecciona de hidrógeno, metilo, etilo y propilo; y  $R^4$  se selecciona de hidrógeno, etilo, propilo, ciclopropilo,  $-C(O)CH_3$ ,  $-C(O)CH_2N(CH_3)_2$ , y  $-S(O)_2CH_3$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera descripción, o cualquier aspecto de la misma, o en la segunda descripción.  
20

En un segundo aspecto de la segunda descripción,  $R^4$  se selecciona de hidrógeno y -(alquilo  $C_1-C_6$ );  $R^4$  se selecciona de hidrógeno, -(alquilo  $C_2-C_6$ ), -(cicloalquilo  $C_3-C_6$ ),  $-C(O)$ -(alquilo  $C_1-C_6$ ),  $-C(O)$ -(alquileo  $C_1-C_6$ )- $N(R^D)(R^E)$ , y  $S(O)_{1-2}R^C$ ;  $R^C$  es -(alquilo  $C_1-C_6$ ); y cada uno de  $R^D$  y  $R^E$  se selecciona independientemente de hidrógeno y -(alquilo  $C_1-C_6$ ). Las demás variables son como se describen y definen en la primera descripción, o cualquier aspecto de la misma, o la segunda descripción, o el primer aspecto de la misma.  
25

Una tercera descripción es un compuesto de Fórmula Estructural (I), en la que  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halo, -(alquilo  $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo,  $-NR^B R^B$ ,  $-C(O)NR^B R^B$ ,  $-OR^A$ , -(alquileo  $C_0-C_6$ )-carbociclilo, y -(alquileo  $C_0-C_6$ )-heterociclilo, en el que  $R^A$  es alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más flúoro. Las demás variables son como se describen y definen en la primera o segunda descripción, o cualquier aspecto de las mismas.  
30

En un primer aspecto de la tercera descripción, X es  $C(R^2)$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera o segunda descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la tercera descripción.

En un segundo aspecto de la tercera descripción,  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, flúor, cloro,  $CF_3$  y  $OCF_3$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera o segunda descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la tercera descripción, o el primer aspecto de la misma.  
35

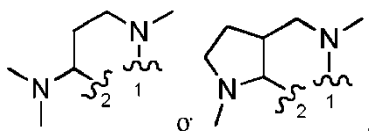
En un tercer aspecto de la tercera descripción,  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halo, -(alquilo  $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de halo, y  $-OR^A$ , en el que  $R^A$  es alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más flúoro. Las demás variables son como se describen y definen en la primera o segunda descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la tercera descripción, o el primer o segundo aspecto de la misma.  
40

En un cuarto aspecto de la tercera descripción,  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, flúoro, cloro,  $CF_3$ ,  $OCH_3$ ,  $OCF_3$ ,  $N(CH_3)_2$  y  $NHCH_3$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera o segunda descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la tercera descripción, o el primer, segundo o tercer aspecto de la misma.

45 En un quinto aspecto de la tercera descripción,  $R^1$  se selecciona de hidrógeno, halo, -(alquilo  $C_1-C_6$ ) opcionalmente sustituido con halo,  $-NR^B R^B$ ,  $-C(O)NR^B R^B$ ,  $-OR^A$ , -(alquileo  $C_0-C_6$ )-carbociclilo, y -(alquileo  $C_0-C_6$ )-heterociclilo, en el que  $R^A$  es alquilo de  $C_1-C_6$  opcionalmente sustituido con uno o más flúoro. Las demás variables son como se describen y definen en la primera o segunda descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la tercera descripción, o el primer, segundo, tercer o cuarto aspecto de la misma.

50 Una cuarta descripción es un compuesto de Fórmula Estructural (I), en la que  $R^1$  y  $R^2$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un anillo heterocíclico que contiene nitrógeno, en la que el anillo que comprende  $R^1$  y  $R^2$  está opcionalmente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con alquilo de  $C_1-C_4$ ; y opcionalmente sustituido en un átomo de carbono con  $NR^B R^B$ , en la que cada uno de  $R^B$  y  $R^B$  se selecciona independientemente de hidrógeno y alquilo de  $C_1-C_6$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda o tercera descripción, o cualquier aspecto de las mismas.

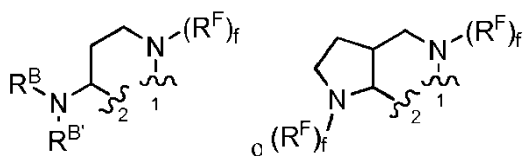
55 En un primer aspecto de la cuarta descripción,  $R^1$  y  $R^2$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar:



en la que “ $\sim 1$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^1$ , y “ $\sim 2$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^2$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda o tercera descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la cuarta descripción.

- 5 En un segundo aspecto de la cuarta descripción, X es  $C(R^2)$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda o tercera descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la cuarta descripción, o el primer aspecto de la misma.

En un tercer aspecto de la cuarta descripción, X es  $C(R^2)$ ; y  $R^1$  y  $R^2$  se toman junto con los átomos de carbono a los que están unidos para formar:



- 10 en la que “ $\sim 1$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^1$ , y “ $\sim 2$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^2$ ; y f es 0 o 1. Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda o tercera descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la cuarta descripción, o el primer o segundo aspecto de la misma.

- 15 Una quinta descripción es un compuesto de Fórmula Estructural (I), en la que  $R^2$  es -(alquileo  $C_0-C_6$ )-heterociclilo opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con -(alquilo  $C_1-C_6$ ); -(alquileo  $C_0-C_6$ )-carbociclilo; o -(alquilo  $C_1-C_6$ ) sustituido con  $NR^B R^B$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera o cuarta descripción, o cualquier aspecto de las mismas.

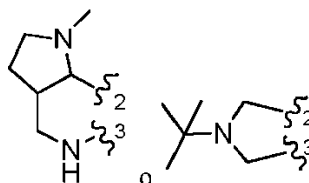
- 20 En un primer aspecto de la quinta descripción,  $R^2$  es pirrolidinilo opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con alquilo de  $C_1-C_4$  o bencilo. Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera o cuarta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la quinta descripción.

En un segundo aspecto de la quinta descripción, X es  $C(R^2)$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera o cuarta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la quinta descripción, o el primer aspecto de la misma.

- 25 En un tercer aspecto de la quinta descripción,  $R^2$  es -(alquileo  $C_0-C_6$ )-heterociclilo opcionalmente sustituido en un átomo de nitrógeno con -(alquilo  $C_1-C_6$ ) o -(alquileo  $C_0-C_6$ )-carbociclilo. Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera o cuarta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la quinta descripción, o el primer o segundo aspecto de la misma.

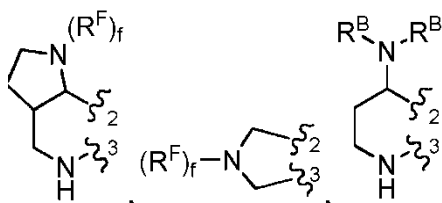
- 30 Una sexta descripción es un compuesto de Fórmula Estructural (I), en la que  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar un heterociclilo, por ejemplo, un anillo heterociclífico que contiene nitrógeno, en la que el anillo que comprende  $R^2$  y  $R^3$  está opcional e independientemente sustituido en cualquier átomo de nitrógeno sustituible con alquilo de  $C_1-C_4$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta descripción, o cualquier aspecto de las mismas.

- 35 En un primer aspecto de la sexta descripción,  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar

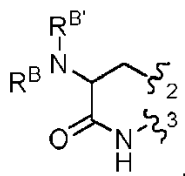


en la que “ $\sim 2$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^2$ , y “ $\sim 3$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^3$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la sexta descripción.

- 40 En un segundo aspecto de la sexta descripción,  $R^2$  y  $R^3$  se toman junto con los átomos a los que están unidos para formar



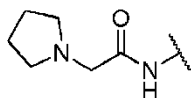
o



5 en la que “ $\sim 2$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^2$ , y “ $\sim 3$ ” representa un punto de unión al átomo de carbono unido a  $R^3$ ; y  $f$  es 0 o 1. Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta o quinta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la sexta descripción, o el primer aspecto de la misma.

10 Una séptima descripción es un compuesto de Fórmula Estructural (I), en la que  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y  $-N(R^B)(R^{B'})$ , en el que  $R^B$  es hidrógeno y  $R^{B'}$  es  $-C(O)$ -(alquileo  $C_0$ - $C_6$ )-heterociclilo o  $-C(O)$ -(alquileo  $C_0$ - $C_6$ )- $N(R^D)(R^E)$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta descripción, o cualquier aspecto de las mismas.

En un primer aspecto de la séptima descripción,  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y



15 Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la séptima descripción.

En un segundo aspecto de la séptima descripción,  $X$  es  $C(R^2)$ . Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la séptima descripción, o el primer aspecto de la misma.

20 En un tercer aspecto de la séptima descripción,  $R^3$  se selecciona de hidrógeno y  $-N(R^B)(R^{B'})$ , en el que  $R^B$  es hidrógeno y  $R^{B'}$  es  $-C(O)$ -(alquileo  $C_0$ - $C_6$ )-heterociclilo. Las demás variables son como se describen y definen en la primera, segunda, tercera, cuarta, quinta o sexta descripción, o cualquier aspecto de las mismas, o la séptima descripción, o el primer o segundo aspecto de la misma.

25 En una realización, el compuesto de la invención es uno de los compuestos S4-14-5A, S4-14-5B, S4-14-7, S4-14-8, S4-14-9, S4-14-10, S4-14-11, S4-14-14A y S4-14-14B, expuestos en la Tabla 1, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. También se describen los otros compuestos expuestos en la Tabla 1, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las denominaciones de los compuestos usadas en la Tabla 1 indican el esquema usado para preparar el compuesto. Por ejemplo, el Compuesto S8-4-3 se preparó de acuerdo con el Esquema 8 seleccionando la ruta y los reactivos apropiados.



Tabla 1.

Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto
S3-7-1-A (diastereómero A)		S3-7-2		S3-7-3-A (diastereómero A)	
S3-7-1-B (diastereómero B)		S3-7-5		S3-7-3-B (diastereómero B)	
S3-7-4-A (diastereómero A)		S3-7-8-A (diastereómero A)		S3-7-6-A (diastereómero A)	
S3-7-4-B (diastereómero B)		S3-7-8-B (diastereómero B)		S3-7-6-B (diastereómero B)	
S3-7-7-A (diastereómero A)		S3-7-11		S3-7-9-A (diastereómero A)	
S3-7-7-B (diastereómero B)		S4-14-1 (diastereómero A)		S3-7-9-B (diastereómero B)	
S3-7-10-A (diastereómero A)		S4-14-4 (diastereómero A)		S3-7-12	
S3-7-10-B (diastereómero B)		S4-14-8 (diastereómero A)		S4-14-2 (diastereómero A)	
S3-7-13-A (diastereómero A)		S4-14-3 (diastereómero A)		S4-14-5-A (diastereómero A)	
S3-7-13-B (diastereómero B)		S4-14-7 (diastereómero A)		S4-14-5-B (diastereómero B)	
S4-14-3 (diastereómero A)				S4-14-9 (diastereómero A)	
S4-14-7 (diastereómero A)					

Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto
S4-14-10 (diastereómero A)		S4-14-11 (diastereómero A)		S4-14-12 (diastereómero A)	
S4-14-13 (diastereómero A)		S4-14-14-A (diastereómero A)		S4-14-16 (diastereómero A)	
		S4-14-14-B (diastereómero B)			
S4-14-17 (diastereómero A)		S4-14-18 (diastereómero A)		S5-10-1-A (diastereómero A)	
				S5-10-1-B (diastereómero B)	
S5-10-1-2-A (diastereómero A)		S5-10-3-A (diastereómero A)		S5-10-4-A (diastereómero A)	
S5-10-1-2-B (diastereómero B)		S5-10-3-B (diastereómero B)			
S6-6-1 (diastereómero individual)		S6-6-2 (diastereómero individual)		S6-6-3 (diastereómero individual)	
S7-14-1-A (diastereómero A)		S7-14-2-A (diastereómero A)		S7-14-3-A (diastereómero A)	
S7-14-1-B (diastereómero B)					
S8-4-1		S8-4-2		S8-4-3	
S9-4-1		S9-5-1		S9-5-2	

Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto
S9-5-3		S9-5-4		S9-5-5	
S9-5-6		S10-4-1 (diastereómero individual)		S10-4-2 (diastereómero individual)	
S10-4-3 (diastereómero individual)		S11-3-1		S11-3-2	
S11-3-3		S12-8-1-A (diastereómero A) S12-8-1-B (diastereómero B)		S12-8-2-A (diastereómero A)	
S12-8-3-A (diastereómero A)		S12-8-4-A (diastereómero A)		S12-8-5-A (diastereómero A)	
S12-8-3-B (diastereómero B)		S12-8-7-A (diastereómero A)		S12-8-8-A (diastereómero A)	
S12-8-6-A (diastereómero A)		S13-5-2		S14-8-1	
S12-8-6-B (diastereómero B)		S14-8-3-A (diastereómero A) S14-8-3-B (diastereómero B)		S15-10-1	
S13-5-1					
S14-8-2					

Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto
S15-10-2		S15-10-3-A (diastereómero A)		S16-7-1 (diastereómero individual)	
S16-7-2 (diastereómero individual)		S15-10-3-B (diastereómero B)		S16-7-4 (diastereómero individual)	
S16-7-5 (diastereómero individual)		S16-7-3 (diastereómero individual)		S17-3-1	
S17-3-2		S16-7-6 (diastereómero individual)		S17-3-3	
S17-3-5		S17-3-3		S17-3-4	
S17-3-8		S17-3-6		S17-3-7	
S17-3-11		S17-3-9		S17-3-10	
S18-5-2-1		S18-5-1-1		S18-5-1-2	
S19-7-2		S18-5-2-2		S19-7-1-B (diastereómero B)	
		S19-7-3-A (diastereómero A)		S19-7-4A (diastereómero A)	

Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto	Compuesto nº	Estructura del compuesto
S19-7-5-A (diastereómero A)		S19-7-3-B (diastereómero B)		S19-7-4-B (diastereómero B)	
S19-7-5-B (diastereómero B)		S19-7-6		S19-7-7-A (diastereómero A)	
S20-4-1 (diastereómero individual)		S20-4-2 (diastereómero individual)		S20-4-3 (diastereómero individual)	
S20-4-4 (diastereómero individual)		S21-5-1		S21-5-2	
S21-5-3		S21-5-4			

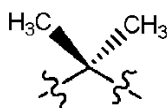
En un aspecto adicional de cualquiera de las descripciones anteriores, o cualquier aspecto de las mismas, cada  $R^A$  se selecciona independientemente de hidrógeno, -(alquilo  $C_1-C_6$ ), -(alquileno  $C_0-C_6$ )-carbociclilo, -(alquileno  $C_0-C_6$ )-heterociclilo, -S-(alquilo  $C_1-C_6$ ), -S-(alquileno  $C_0-C_6$ )-carbociclilo, -S-(alquileno  $C_0-C_6$ )-heterociclilo, -C(O)-(alquilo  $C_1-C_6$ ), -C(O)-(alquileno  $C_0-C_6$ )-carbociclilo, -C(O)-(alquileno  $C_0-C_6$ )-heterociclilo, y -C(O)N( $R^D$ )( $R^E$ ).

- 5 Los compuestos en la Tabla 1 contienen estereocentros para los que no está indicada la estereoquímica. Los compuestos de la invención, como se definen en las reivindicaciones anejas, engloban todos los posibles diastereómeros resultantes de todas las posibles configuraciones en estos estereocentros.

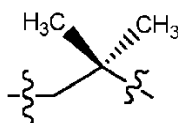
El resto químico indicado cuando f es 0 en  $-N(R^F)_f$ , en las fórmulas estructurales descritas en el presente documento, es  $-N(H)-$ . De forma análoga, cuando q es 0 en  $-(R^G)_q$ , significa que el átomo de carbono unido a  $-(R^G)_q$  está unido a dos átomos de hidrógeno.

“Alquilo” significa un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada o lineal alifático saturado opcionalmente sustituido que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, “alquilo ( $C_1-C_6$ )” significa un radical que tiene 1-6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. “Alquilo ( $C_1-C_6$ )” incluye metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

15 “Alquileno” significa un radical hidrocarbonado divalente de cadena ramificada o lineal alifático saturado opcionalmente sustituido que tiene el número especificado de átomos de carbono. Por lo tanto, “alquileno ( $C_1-C_6$ )” significa un radical alifático saturado divalente que tiene 1-6 átomos de carbono en una disposición lineal, por ejemplo  $-[(CH_2)_n]-$ , en el que n es un número entero de 1 a 6. “Alquileno ( $C_1-C_6$ )” incluye metileno, etileno, propileno, butileno, pentileno y hexileno. Alternativamente, “alquileno ( $C_1-C_6$ )” significa un radical saturado divalente que tiene 20 1-6 átomos de carbono en una disposición ramificada, por ejemplo:  $-[(CH_2CH_2CH_2CH_2CH(CH_3))]-$ ,  $-[(CH_2CH_2CH_2CH_2C(CH_3)_2)-$ , o  $-[(CH_2C(CH_3)_2CH(CH_3))]-$ . Un alquileno de  $C_3$  ramificado específico es



y un alquileno de  $C_4$  específico es



25 “Ariolo” o “aromático” significa un sistema anular carbocíclico aromático monocíclico o policíclico (por ejemplo, bicíclico o tricíclico). En una descripción, “arilo” es un sistema monocíclico o bicíclico de 6-12 miembros. Los sistemas arilo incluyen fenilo, naftalenilo, fluorenilo, indenilo, azuleno, y antraceno.

30 “Carbociclilo” significa un grupo cíclico, en el que todos los átomos del anillo en el anillo unido al resto del compuesto (también conocido como “primer anillo”) son átomos de carbono. “Carbociclilo” incluye anillos hidrocarbonados cíclicos alifáticos saturados o insaturados de 3-12 miembros, o anillos de arilo de 6-12 miembros. Un resto carbociclilo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico con puente, bicíclico espiránico, o policíclico.

Los carbociclicos monocíclicos son anillos hidrocarbonados cíclicos alifáticos saturados o insaturados, o anillos hidrocarbonados aromáticos, que tienen el número especificado de átomos de carbono. Los carbociclicos monocíclicos incluyen cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino y fenilo.

35 Un carbociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos del anillo adyacentes en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el anillo condensado al primer anillo (también conocido como “segundo anillo”) es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

Un carbociclilo bicíclico con puente tiene dos anillos que tienen tres o más átomos del anillo adyacentes en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

Un carbociclilo bicíclico espiránico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo del anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico o un heterociclilo monocíclico.

45 Los carbociclicos policíclicos tienen más de dos anillos (por ejemplo, tres anillos que dan como resultado un sistema anular tricíclico), y los anillos adyacentes tienen al menos un átomo del anillo en común. El primer anillo es un carbociclilo monocíclico y el resto de las estructuras de anillos son carbociclicos monocíclicos o heterociclicos monocíclicos. Los sistemas anulares policíclicos incluyen sistemas anulares condensados, con puente y espiránicos. Un sistema anular policíclico condensado tiene al menos dos anillos que tienen dos átomos del anillo adyacentes en común. Un sistema anular policíclico espiránico tiene al menos dos anillos que tienen únicamente un átomo del anillo en común. Un sistema anular policíclico con puente tiene al menos dos anillos que tienen tres o más átomos del anillo adyacentes en común.

“Cicloalquilo” significa un anillo hidrocarbonado cíclico alifático saturado. Por lo tanto, “cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>” significa un radical hidrocarbonado de un anillo hidrocarbonado cíclico alifático saturado (de 3-7 miembros). Un cicloalquilo de C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

“Cicloalqueno” significa un anillo hidrocarbonado cíclico alifático que tiene uno o más dobles enlaces en el anillo.

5 “Cicloalquino” significa un anillo hidrocarbonado cíclico alifático que tiene uno o más triples enlaces en el anillo.

“Hetero” se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema anular con al menos un heteroátomo seleccionado de N, S, y O. “Hetero” también se refiere al reemplazo de al menos un miembro de átomo de carbono en un sistema acíclico. Cuando un heteroátomo es S, puede estar opcionalmente mono- o dioxigenado (es decir, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-). Un sistema anular hetero o un sistema acíclico hetero puede tener 1, 2, 3 o 4 miembros de átomo de carbono reemplazados por un heteroátomo.

10 “Heterociclilo” significa un sistema anular alifático o aromático saturado o insaturado cíclico de 4-12 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O y S, en el que el primer anillo comprende un heteroátomo anular. Cuando un heteroátomo es S, puede estar opcionalmente mono- o dioxigenado (es decir, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>-). El heterociclilo puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico con puente, bicíclico espiránico o policíclico.

15 “Heterociclilo saturado” significa un grupo heterociclilo alifático sin ningún grado de insaturación (es decir, ningún doble enlace o triple enlace). Puede ser monocíclico, bicíclico condensado, bicíclico con puente, bicíclico espiránico o policíclico.

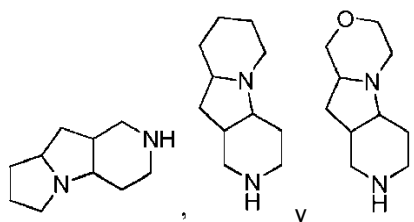
20 Los ejemplos de heterociclilos saturados monocíclicos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, piperazina, azepano, hexahidropirimidina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, morfolina, tiomorfolina, 1,1-dióxido de tiomorfolina, tetrahydro-2H-1,2-tiazina, 1,1-dióxido de tetrahydro-2H-1,2-tiazina, isotiazolidina, 1,1-dióxido de isotiazolidina.

25 Un heterociclilo bicíclico condensado tiene dos anillos que tienen dos átomos del anillo adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>), tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Alternativamente, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos condensados incluyen octahidrociclopenta[c]pirrolilo, indolina, isoindolina, 2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol, 2,3-dihidrobenczo[d]oxazol, 2,3-dihidrobenczo[d]tiazol, octahidrobenczo[d]oxazol, octahidro-1H-benzo[d]imidazol, octahidrobenczo[d]tiazol, octahidrociclopenta[c]pirol, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, y 3-azabicyclo[3.2.0]heptano.

30 Un heterociclilo bicíclico espiránico tiene dos anillos que tienen únicamente un átomo del anillo en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el segundo anillo es un carbociclilo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Por ejemplo, el segundo anillo es un cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>). Alternativamente, el segundo anillo es fenilo. Los ejemplos de heterociclilo bicíclico espiránico incluyen azaespiro[4.4]nonano, 7-azaespiro[4.4]nonano, azaespiro[4.5]decano, 8-azaespiro[4.5]decano, azaespiro[5.5]undecano, 3-azaespiro[5.5]undecano y 3,9-diazaespiro[5.5]undecano.

35 Un heterociclilo bicíclico con puente tiene dos anillos que tienen tres o más átomos del anillo adyacentes en común. El primer anillo es un heterociclilo monocíclico y el otro anillo es un carbociclilo monocíclico (tal como un cicloalquilo o fenilo) o un heterociclilo monocíclico. Los ejemplos de heterociclilos bicíclicos con puente incluyen azabicyclo[3.3.1]nonano, 3-azabicyclo[3.3.1]nonano, azabicyclo[3.2.1]octano, 3-azabicyclo[3.2.1]octano, 6-azabicyclo[3.2.1]octano y azabicyclo[2.2.2]octano, 2-azabicyclo[2.2.2]octano.

40 Los heterociclilos policíclicos tienen más de dos anillos, en los que el primer anillo es un heterociclilo (por ejemplo, tres anillos que dan como resultado un sistema anular tricíclico) y anillos adyacentes que tienen al menos un átomo del anillo en común y son heterociclilo o carbociclilo. Los sistemas anulares policíclicos incluyen sistemas anulares condensados, con puente y espiránicos. Un sistema anular policíclico condensado tiene al menos dos anillos que tienen dos átomos del anillo adyacentes en común. Un sistema anular policíclico espiránico tiene al menos dos anillos que tienen únicamente un átomo del anillo en común. Un sistema anular policíclico con puente tiene al menos dos anillos que tienen tres o más átomos del anillo adyacentes en común. Los ejemplos de heterociclilos policíclicos incluyen



“Heteroarilo” o “anillo heteroaromático” significa un radical de anillo monocíclico o bicíclico heteroaromático monovalente de 5-12 miembros. Un heteroarilo contiene 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente de N, O, y S. Los heteroarilos incluyen furano, oxazol, tiofeno, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazina, 1,2,4-triazol, 1,1-dióxido de 1,2,5-tiadiazol, 1-óxido de 1,2,5-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,3,4-tiadiazol, 1,3,5-triazina, imidazol, isotiazol, isoxazol, pirazol, piridazina, piridina, N-óxido de piridina, pirazina, pirimidina, pirrol, tetrazol, y tiazol. Los anillos de heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas anulares condensados biciclo[4.4.0] y biciclo[4.3.0] tales como indolizina, indol, isoindol, indazol, bencimidazol, benzotiazol, purina, quinolina, isoquinolina, cinolina, ftalazina, quinazolina, quinoxalina, 1,8-naftiridina, y pteridina.

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

- 10 “Alcoxi” significa un radical alquilo unido a través de un átomo enlazante de oxígeno. “Alcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)” incluye metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, pentoxi y hexoxi.

Haloalquilo y halocicloalquilo incluyen grupos mono-, poli-, y perhaloalquilo, en los que cada halógeno se selecciona independientemente de flúor, cloro, y bromo.

- 15 “Halógeno” y “halo” se usan de forma intercambiable en el presente documento, y se refieren cada uno a flúor, cloro, bromo, o yodo.

“Fluoro” significa -F.

“Cloro” significa -Cl.

- 20 Como se usa en el presente documento, “alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con fluoro” o “fluoroalquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>” significa un alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con uno o más grupos -F. Ejemplos de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) sustituido con fluoro incluyen -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F y -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>.

“Hidroalquilo”, como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más hidroxilos. Hidroalquilo incluye grupos mono-, poli-, y perhidroalquilo. Los ejemplos de hidroalquilos incluyen -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH y -CH<sub>2</sub>CH(OH)CH<sub>2</sub>OH.

- 25 Como se describe en el presente documento, los compuestos de la invención pueden contener restos “opcionalmente sustituidos”. En general, el término “sustituido”, tanto si está precedido por el término “opcionalmente” como si no, significa que uno o más hidrógenos del resto designado están reemplazados por un sustituyente adecuado. A menos que se indique otra cosa, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición de una estructura determinada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado entre un grupo específico, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por la presente descripción son preferentemente las que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, como se usa en el presente documento, se refiere a compuestos que básicamente no se alteran cuando se someten a las condiciones que permiten su producción, detección, y, en ciertas realizaciones, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines que se describen en el presente documento.

- Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente halógeno; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OR°; -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>R°; -O-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CH(OR°)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>Ph, que puede estar sustituido con R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph que puede estar sustituido con R°; -CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>piridilo, que puede estar sustituido con R°; -NO<sub>2</sub>; -CN; -N<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)R°; -N(R°)C(S)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)NR°<sub>2</sub>; -N(R°)C(S)NR°<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>N(R°)C(O)OR°; -N(R°)N(R°)C(O)R°; -N(R°)N(R°)C(O)NR°<sub>2</sub>; -N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)R°; -C(S)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)OSiR°<sub>3</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)R°; -OC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SR°, SC(S)SR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SC(O)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>C(O)NR°<sub>2</sub>; -C(S)NR°<sub>2</sub>; -C(S)SR°; -SC(S)SR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OC(O)NR°<sub>2</sub>; -C(O)N(OR°)R°; -C(O)C(O)R°; -C(O)CH<sub>2</sub>C(O)R°; -C(NOR°)R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>SSR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>R°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)<sub>2</sub>OR°; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>OS(O)<sub>2</sub>R°; -S(O)<sub>2</sub>NR°<sub>2</sub>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>S(O)R°; -N(R°)S(O)<sub>2</sub>NR°<sub>2</sub>; -N(R°)S(O)<sub>2</sub>R°; -N(OR°)R°; -C(NH)NR°<sub>2</sub>; -P(O)<sub>2</sub>R°; -P(O)R°<sub>2</sub>; -OP(O)R°<sub>2</sub>; -OP(O)(OR°)<sub>2</sub>; SiR°<sub>3</sub>; -(alquileo lineal o ramificado de C<sub>1-4</sub>)O-N(R°)<sub>2</sub>; o -(alquileo lineal o ramificado de C<sub>1-4</sub>)C(O)O-N(R°)<sub>2</sub>, en los que cada R° puede estar sustituido como se define posteriormente y es independientemente hidrógeno, alifático de C<sub>1-6</sub>, -CH<sub>2</sub>Ph, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>Ph, -CH<sub>2</sub>-(anillo de heteroarilo de 5-6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de R°, tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3-12 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, que puede estar sustituido como se define posteriormente.

- Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado tomando dos apariciones independientes de R° junto con sus átomos intervinientes) son independientemente halógeno, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>R°, -(haloR°), -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>OR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>CH(OR°)<sub>2</sub>; -O(haloR°), -CN, -N<sub>3</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)R°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>C(O)OR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>SH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NH<sub>2</sub>, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NHR°, -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-2</sub>NR°<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SiR°<sub>3</sub>, -OSiR°<sub>3</sub>, -C(O)SR°, -(alquileo lineal o ramificado de C<sub>1-4</sub>)C(O)OR°, o -SSR°, en los que cada R° está sin sustituir o, cuando está precedido por “halo”, está



sustituido únicamente con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de alifático de  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de  $R^\circ$  incluyen  $=O$  y  $=S$ .

5 Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes:  $=O$ ,  $=S$ ,  $=NNR^{*2}$ ,  $=NNHC(O)R^*$ ,  $=NNHC(O)OR^*$ ,  $=NNHS(O)_2R^*$ ,  $=NR^*$ ,  $=NOR^*$ ,  $-O(C(R^{*2}))_{2-3}O^-$ , o  $-S(C(R^{*2}))_{2-3}S^-$ , en los que cada aparición independiente de  $R^*$  se selecciona de hidrógeno, alifático de  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido como se define posteriormente, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a carbonos sustituibles vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen:  $-O(CR^{*2})_{2-3}O^-$ , en el que cada aparición independiente de  $R^*$  se selecciona de hidrógeno, alifático de  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido como se define posteriormente, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

15 Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de  $R^*$  incluyen halógeno,  $-R^*$ ,  $-(haloR^*)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^*$ ,  $-O(haloR^*)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^*$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^*$ ,  $-NR^{*2}$ , o  $-NO_2$ , en los que cada  $R^*$  está sin sustituir o, cuando está precedido por "halo", está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente alifático de  $C_{1-4}$ ,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

20 Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen  $-R^\dagger$ ,  $-NR^\dagger_2$ ,  $-C(O)R^\dagger$ ,  $-C(O)OR^\dagger$ ,  $-C(O)C(O)R^\dagger$ ,  $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$ ,  $-S(O)_2R^\dagger$ ,  $-S(O)_2NR^\dagger_2$ ,  $-C(S)NR^\dagger_2$ ,  $-C(NH)NR^\dagger_2$ , o  $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$ ; en los que cada  $R^\dagger$  es independientemente hidrógeno, alifático de  $C_{1-6}$  que puede estar sustituido como se define posteriormente,  $-OPh$  sin sustituir, o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 5-6 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos apariciones independientes de  $R^\dagger$ , tomadas junto con su átomo o átomos intervinientes, forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 3-12 miembros sin sustituir que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de  $R^\dagger$  son

30 independientemente halógeno,  $-R^\dagger$ ,  $-(haloR^\dagger)$ ,  $-OH$ ,  $-OR^\dagger$ ,  $-O(haloR^\dagger)$ ,  $-CN$ ,  $-C(O)OH$ ,  $-C(O)OR^\dagger$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR^\dagger$ ,  $-NR^\dagger_2$ , o  $-NO_2$ , en los que cada  $R^\dagger$  está sin sustituir o, cuando está precedido por "halo", está sustituido únicamente con uno o más halógenos, y es independientemente  $C_{1-4}$  alifático,  $-CH_2Ph$ ,  $-O(CH_2)_{0-1}Ph$ , o un anillo saturado, parcialmente insaturado, o arilo de 5-6 miembros que tiene 0-4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno, o azufre.

35 La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas como se definen en las reivindicaciones anejas. También se describe una composición farmacéutica que comprende uno o más vehículos y/o diluyentes farmacéuticamente aceptables y un compuesto descrito en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" y "diluyente farmacéuticamente aceptable" significan componentes no terapéuticos que son de una pureza y calidad suficientes para su uso en la formulación de una composición de la invención que, cuando se administran de forma apropiada a un animal o ser humano, no producen por lo general ninguna reacción adversa, y que se usan como vehículo para una sustancia farmacológica (es decir, un compuesto de la presente invención).

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

55 Se pueden preparar sales de los compuestos de la presente invención que comprenden un grupo funcional ácido carboxílico u otro grupo funcional ácido por reacción con una base adecuada. Tal sal farmacéuticamente aceptable se puede preparar con una base que proporciona un catión farmacéuticamente aceptable, que incluye sales de metal alcalino (especialmente sodio y potasio), sales de metal alcalino-térreo (especialmente calcio y magnesio), sales de aluminio y sales de amonio, así como las sales preparadas a partir de bases orgánicas fisiológicamente aceptables tales como trimetilamina, trietilamina, morfolina, piridina, piperidina, picolina, dicitclohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, 2-hidroxiethylamina, bis-(2-hidroxiethyl)amina, tri-(2-hidroxiethyl)amina, procaína, dibencilpiperidina,

deshidroabietilamina, N,N'-bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina, colidina, quinina, quinolina, y aminoácidos básicos tales como lisina y arginina.

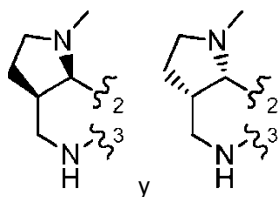
La invención también incluye diversos isómeros y las mezclas de los mismos. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los estereoisómeros son compuestos que difieren únicamente en su disposición espacial. Los enantiómeros son pares de estereoisómeros cuyas imágenes especulares no son superponibles, lo más habitualmente debido a que contienen un átomo de carbono sustituido asimétricamente que actúa como un centro quiral. "Enantiómero" significa uno de un par de moléculas que son imágenes especulares entre sí y no son superponibles. Diastereómeros son estereoisómeros que no están relacionados como imágenes especulares, lo más habitualmente debido a que contienen dos o más átomos de carbono sustituidos asimétricamente. "R" y "S" representan la configuración de sustituyentes alrededor de uno o más átomos de carbono quirales. Cuando un centro quiral no está definido como R o S, está presente un enantiómero puro o una mezcla de ambas configuraciones.

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

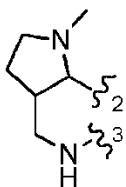
Los compuestos de la invención se pueden preparar en forma de isómeros individuales mediante la síntesis específica del isómero o resolverse a partir de una mezcla isomérica. Las técnicas de resolución convencionales incluyen la formación de una sal de una base libre de cada isómero de un par isomérico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

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

"Cis" significa "del mismo lado". "Trans" significa "en lados opuestos". La denominación "cis" se usa cuando dos sustituyentes tienen una relación "arriba-arriba" o "abajo-abajo". La denominación "trans" se usa cuando dos sustituyentes tienen una relación "arriba-abajo" o "abajo-arriba". Por lo general, dos sustituyentes que son "cis" uno respecto al otro están dispuestos en el mismo lado de la molécula. Cuando se usa el término "cis" con respecto a un sistema anular condensado saturado o parcialmente saturado, se pretende que el término indique que los dos átomos unidos a los átomos comunes del anillo son sustituyentes cis. Por ejemplo,



son diastereómeros cis de un resto que tiene la siguiente fórmula estructural:



La presente descripción también proporciona el uso de los compuestos descritos en el presente documento en un método para el tratamiento o la prevención de un sujeto con una enfermedad o trastorno sensible a tetraciclinas, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto de la presente descripción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

"Enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina" se refiere a una enfermedad o trastorno que se puede tratar, prevenir, o de otro modo mejorar mediante la administración de un compuesto de tetraciclina de la presente invención. La enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina incluye infecciones, cáncer, trastornos inflamatorios, enfermedad autoinmune, arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, artritis, osteoporosis, osteoartritis, esclerosis múltiple, osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica,

enfermedades cutáneas y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, prostatitis, crecimiento e invasión tumoral, metástasis, diabetes, proteinuria diabética, panbronquiolitis, aneurismas aórticos o vasculares, heridas en el tejido cutáneo, ojo seco, degradación de huesos y cartílagos, malaria, envejecimiento, diabetes, apoplejía vascular, trastornos neurodegenerativos, enfermedad cardíaca, diabetes juvenil, bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias, que incluyen el resfriado común, granulomatosis de Wegener; dermatosis neutrofilica y otras enfermedades inflamatorias tales como dermatitis herpetiforme, vasculitis leucocitoclástica, lupus eritematoso ampolloso, psoriasis pustulosa, eritema elevatum diutinum; vitiligo, lupus eritematoso discoide; pioderma gangrenoso, psoriasis pustulosa, blefaritis, o meibomianitis, enfermedad de Alzheimer, maculopatía degenerativa; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica, serositis aguda y crónica, pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica, fibrosis cística, vaginitis aguda y crónica, uveítis aguda y crónica, reacciones a fármacos, picaduras de insectos, quemaduras y quemadura solar, trastorno de la masa ósea, lesión pulmonar aguda, trastornos pulmonares crónicos, isquemia, apoplejía o apoplejía isquémica, heridas cutáneas, aneurisma aórtico o vascular, retinopatía diabética, apoplejía hemorrágica, angiogénesis, y otros estados para los que se ha encontrado que los compuestos de tetraciclina son activos (véanse, por ejemplo, las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.789.395; 5.834.450; 6.277.061 y 5.532.227).

Además, se describe el uso de los compuestos descritos en este documento en un método para tratar cualquier enfermedad o patología que se podría beneficiar de la modulación de la expresión y/o función de óxido nítrico, metaloproteasas, mediadores y citocinas proinflamatorios, especies de oxígeno reactivas, componentes de la respuesta inmune, que incluyen quimiotaxia, transformación de linfocitos, retraso de la hipersensibilidad, producción de anticuerpos, fagocitosis, y metabolismo oxidativo de fagocitos. Se describe además el uso de los compuestos descritos en este documento en: un método para tratar cualquier enfermedad o patología que se podría beneficiar de la modulación de la expresión y/o función de proteína reactiva C, rutas de señalización (por ejemplo, ruta de señalización de FAK), y/o aumento de la expresión de la producción de COX-2 y PGE<sub>2</sub>; y un método para tratar cualquier enfermedad o patología que se podría beneficiar de la inhibición de la neovascularización.

Los compuestos de la invención se pueden usar para prevenir o tratar enfermedades en mamíferos y veterinarias importantes tales como diarrea, infecciones del aparato urinario, infecciones cutáneas y de la estructura cutánea, incluyendo heridas, celulitis, y abscesos, infecciones de oídos, nariz y garganta, y mastitis. Además, se describe el uso de los compuestos descritos en este documento en métodos para tratar neoplasias usando compuestos de tetraciclina descritos en este (van der Bozert et al., Cancer Res., 48: 6686-6690 (1988)).

Las infecciones que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen infecciones cutáneas, infecciones GI, infecciones del aparato urinario, infecciones genitourinarias, infecciones del aparato respiratorio, infecciones sinusales, infecciones del oído medio, infecciones sistémicas, infecciones intraabdominales, pielonefritis, neumonía, vaginosis bacteriana, dolor de garganta por estreptococos, prostatitis bacteriana crónica, infecciones ginecológicas y pélvicas, enfermedades bacterianas transmitidas por vía sexual, infecciones oculares y óticas, cólera, gripe, bronquitis, acné, psoriasis, rosácea, impétigo, malaria, enfermedades de transmisión por vía sexual que incluyen sífilis y gonorrea, enfermedad del Legionario, enfermedad de Lyme, y fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, fiebre Q, tifus, peste bubónica, gangrena gaseosa, infecciones adquiridas en hospitales, leptospirosis, tosferina, carbunco e infecciones causadas por los agentes responsables de linfogranuloma venéreo, conjuntivitis por inclusión, o psitacosis. Las infecciones pueden ser infecciones bacterianas, fúngicas, parasitarias y virales (incluyendo las que son resistentes a otros compuestos de tetraciclina).

En una realización, la infección es una infección respiratoria. En un aspecto en particular, la infección respiratoria es la Neumonía Bacteriana Adquirida en la Comunidad (CABP). En una realización más particular, la infección respiratoria, por ejemplo, la CABP es causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.

En otra realización, la infección es una infección cutánea. En un aspecto en particular, la infección cutánea es una infección cutánea bacteriana aguda y de la estructura cutánea (ABSSSI). En una realización más particular, la infección cutánea, por ejemplo ABSSSI está causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

En una realización, la infección puede estar causada por una bacteria (por ejemplo, una bacteria anaeróbica o aeróbica).

En otra realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva. En un aspecto específico de esta realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva seleccionada entre la clase Bacilli, que incluyen *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., *Listeria* spp.; filo Actinobacterias, que incluyen *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., *Actinobacteria* spp., y clase Clostridia, que incluye *Clostridium* spp.

En otra realización, la infección está causada por una bacteria grampositiva seleccionada de *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.

- En otra realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa. En un aspecto de esta realización, la infección está causada por un filo Proteobacteria (por ejemplo, Betaproteobacteria y Gammaproteobacteria), que incluyen *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Shigella*, otras *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Helicobacter*, *Stenotrophomonas*, *Bdellovibrio*, bacterias de ácido acético, *Legionella* o alfa-proteobacteria, tal como *Wolbachia*. En otro aspecto, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada de cianobacterias, espiroquetas, bacterias verdes sulfurosas o bacterias verdes no sulfurosas. En un aspecto específico de esta realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada de Enterobacteriaceae (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, que incluyen las que contienen  $\beta$ -lactamasas y/o carbapenemasas de amplio espectro), *Bacteroidetes* (por ejemplo, *Bacteroides fragilis*), *Vibrionaceae* (*Vibrio cholerae*), *Pasteurellaceae* (por ejemplo, *Haemophilus influenzae*), *Pseudomonadaceae* (por ejemplo, *Pseudomonas aeruginosa*), *Neisseriaceae* (por ejemplo, *Neisseria meningitidis*), *Rickettsiae*, *Moraxellaceae* (por ejemplo, *Moraxella catarrhalis*), cualquier especie de *Proteaeae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp., y *Campylobacter* spp. En una realización particular, la infección está causada por bacterias gramnegativas seleccionadas del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae* (por ejemplo, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*), *Pseudomonas*, y *Acinetobacter* spp. En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en *K. pneumoniae*, *Salmonella*, *E. hirae*, *A. baumannii*, *M. catarrhalis*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *E. faecium*, *E. coli*, *S. aureus*, y *E. faecalis*.
- En otra realización, la infección está causada por una bacteria gramnegativa seleccionada de *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.
- En una realización, la infección está causada por un organismo que crece intracelularmente como parte de su proceso de infección.
- En otra realización, la infección está causada por un organismo seleccionado del grupo que consiste en el orden Rickettsiales; filo Chlamydiae; orden Chlamydiales; *Legionella* spp.; clase Mollicutes, que incluyen *Mycoplasma* spp. (por ejemplo *Mycoplasma pneumoniae*); *Mycobacterium* spp. (por ejemplo *Mycobacterium tuberculosis*); y filo Spirochaetales (por ejemplo *Borrelia* spp. and *Treponema* spp.).
- En otra realización, la infección está causada por un organismo de Biodefensa de Categoría A como se describe en <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Los ejemplos de organismos de Categoría A incluyen *Bacillus anthracis* (carbunco), *Yersinia pestis* (peste), *Clostridium botulinum* (botulismo) o *Francisella tularensis* (tularemia). En otra realización, la infección es una infección por *Bacillus anthracis*. La "infección por *Bacillus anthracis*" incluye cualquier estado, enfermedades, o trastornos causados o que resultan de la exposición o supuesta exposición a *Bacillus anthracis* u otro miembro del grupo de bacterias *Bacillus cereus*.
- Las infecciones adicionales que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen carbunco, botulismo, peste bubónica, y tularemia.
- En otra realización, la infección está causada por un organismo de Biodefensa de Categoría B como se describe en <http://www.bt.cdc.gov/agent/agentlist-category.asp>. Los ejemplos de organismos de Categoría B incluyen *Brucella* spp, *Clostridium perfringens*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli* O157:H7, *Shigella* spp., *Burkholderia mallei*, *Burkholderia pseudomallei*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, enterotoxina B estafilocócica, *Rickettsia prowazekii*, *Vibrio cholerae*, y *Cryptosporidium parvum*.
- Las infecciones adicionales que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen brucelosis, *Clostridium perfringens*, enfermedades de transmisión por alimentos, enfermedad de los caballos, melioidosis, psitacosis, fiebre Q, y enfermedades transmitidas por el agua.
- En aún otra realización, la infección puede estar causada por uno o más de un organismo descrito anteriormente. Los ejemplos de tales infecciones incluyen infecciones intraabdominales (a menudo una mezcla de una especie gramnegativa como *E. coli* y una anaerobia como *B. fragilis*), pie diabético (diversas combinaciones de *Streptococcus*, *Serratia*, *Staphylococcus* and *Enterococcus* spp., anaerobias (S.E. Dowd, et al., PLoS one 2008;3:e3326) y enfermedad respiratoria (especialmente en pacientes que tienen infecciones crónicas como fibrosis quística - por ejemplo, *S. aureus* más *P. aeruginosa* o *H. influenzae*, patógenos atípicos), heridas y abscesos (diversas bacterias gramnegativas y grampositivas, principalmente MSSA/MRSA, estafilococos negativos para coagulasa, enterococos, *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *B.fragilis*), e infecciones del torrente sanguíneo (un 13% eran polimicrobianas (H. Wisplinghoff, et al., Clin. Infect. Dis. 2004; 39:311-317)).
- En una realización, la infección está causada por un organismo resistente a uno o más antibióticos.
- En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a tetraciclina o cualquier miembro de primera y segunda generación de antibióticos de tetraciclina (por ejemplo, doxiciclina o minociclina).
- En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a meticilina.
- En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a vancomicina.
- En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a una quinolona o fluoroquinolona.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a tigeciclina o cualquier otro derivado de tetraciclina. En una realización particular, la infección está causada por un organismo resistente a tigeciclina.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a un antibiótico  $\beta$ -lactámico o cefalosporínico, o un organismo resistente a penems o carbapenems.

- 5 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a un péptido antimicrobiano o a un tratamiento terapéutico biosimilar. Los péptidos antimicrobianos (también denominados péptidos de defensa del huésped) son un componente conservado de forma evolutiva de la respuesta inmune innata, y se encuentran entre todas las clases de vida. En este caso, péptido antimicrobiano se refiere a cualquier molécula de origen natural o  
10 cualquier molécula semi/sintética que son análogos de péptidos aniónicos, péptidos  $\alpha$ -helicoidales catiónicos lineales, péptidos catiónicos enriquecidos en aminoácidos específicos (es decir, ricos en prolina, arginina, fenilalanina, glicina, triptófano), y péptidos aniónicos y catiónicos que contienen cisteína y forman enlaces disulfuro.

En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a macrólidos, lincosamidas, antibióticos de estreptogramina, oxazolidinonas, y pleuromutilinas.

- 15 En otra realización, la infección está causada por un organismo resistente a PTK0796 (7-dimetilamino, 9-(2,2-dimetilpropil)-aminometilciclina).

En otra realización, la infección está causada por un patógeno resistente a múltiples fármacos (que tienen resistencia intermedia o total a dos o más antibióticos).

- 20 En otras descripciones, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina no es una infección bacteriana. En una descripción, los compuestos de tetraciclina de la invención son básicamente no antibacterianos. Por ejemplo, los compuestos no antibacterianos de la descripción pueden tener valores de MIC superiores a aproximadamente 4  $\mu$ g/ml (tal como se mide con ensayos conocidos en la técnica y/o el ensayo descrito más adelante. En otra realización, los compuestos de tetraciclina descritos en este documento tienen efectos tanto antibacterianos como no antibacterianos.

- 25 La enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina también incluye enfermedades o trastornos asociados con estados asociados a proceso inflamatorio (IPAS). La expresión "estado asociado a proceso inflamatorio" incluye estados en los que la inflamación o factores inflamatorios (por ejemplo, metaloproteinasas de la matriz (MMPs), óxido nítrico (NO), TNF, interleucinas, proteínas del plasma, sistemas de defensa celular, citocinas, metabolitos de lípidos, proteasas, radicales tóxicos, moléculas de adhesión) están implicados o están presentes en una zona en cantidades aberrantes, por ejemplo en cantidades que pueden ser ventajosas para alterar, por ejemplo, para beneficiar al  
30 sujeto. El proceso inflamatorio es la respuesta del tejido vivo al daño. La causa de inflamación se puede deber a daño físico, sustancias químicas, microorganismos, necrosis tisular, cáncer u otros agentes. La inflamación aguda es de duración corta, durando solamente unos pocos días. Sin embargo, si es de duración más larga, entonces se puede denominar inflamación crónica.

- 35 Los IPAS incluyen trastornos inflamatorios. Los trastornos inflamatorios por lo general se caracterizan por calor, enrojecimiento, hinchazón, dolor y pérdida de función. Los ejemplos de causas de trastornos inflamatorios incluyen infecciones microbianas (por ejemplo, infecciones por bacterias y hongos), agentes físicos (por ejemplo, quemaduras, radiación, y traumatismo), agentes químicos (por ejemplo, toxinas y sustancias cáusticas), necrosis tisular y diversos tipos de reacciones inmunológicas.

- 40 Los ejemplos de trastornos inflamatorios que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas y crónicas (bacterianas y fúngicas, que incluyen difteria y pertussis); bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias superiores, que incluyen el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; trastorno intestinal inflamatorio; cistitis y uretritis aguda y crónica; vasculitis; septicemia; nefritis; pancreatitis; hepatitis; lupus; trastornos cutáneos inflamatorios que incluyen, por ejemplo, eccema, dermatitis, psoriasis, pioderma gangrenosa, acné rosácea, y dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica  
45 (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas, y eléctricas); y quemadura solar.

- 50 Los IPAS también incluyen estados asociados a metaloproteinasas de la matriz (MMPAS). Los MMPAS incluyen estados caracterizados por cantidades aberrantes de las MMP o actividad de MMP. Los ejemplos de estados asociados a metaloproteinasas de la matriz ("MMPAS") que se pueden tratar usando compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, incluyen arteriosclerosis, ulceración de la córnea, enfisema, osteoartritis, esclerosis múltiple (Liedtke et al., Ann. Neurol. 1998, 44: 35-46; Chandler et al., J. Neuroimmunol. 1997, 72: 155-71), osteosarcoma, osteomielitis, bronquiectasia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cutáneas y oculares, periodontitis, osteoporosis, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, trastornos inflamatorios, crecimiento e invasión tumoral (Stetler-Stevenson et al., Annu. Rev. Cell Biol. 1993, 9: 541-73; Tryggvason et al., Biochim. Biophys. Acta 1987, 907: 191-217; Li et al., Mol. Carcinog. 1998, 22: 84-89), metástasis, lesión pulmonar aguda, apoplejía, isquemia, diabetes, aneurismas aórticos o vasculares, heridas en el tejido cutáneo, ojo seco, degradación de huesos y cartílagos (Greenwald et al., Bone 1998, 22:33-38; Ryan et al., Curr. Op. Rheumatol. 1996,

8: 238- 247). Otros MMPAS incluyen los que se describen en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.459.135; 5.321.017; 5.308.839; 5.258.371; 4.935.412; 4.704.383, 4.666.897, y RE 34.656.

Los IPAS también pueden incluir trastornos que se describen en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.929.055; y 5.532.227.

5 La enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina también incluye enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con NO. La expresión "estados asociados con NO" incluye estados que implican o están asociados con el óxido nítrico (NO) u óxido nítrico sintasa inducible (iNOS). El estado asociado con NO incluye estados que se caracterizan por cantidades aberrantes de NO y/o iNOS. En una descripción, el estado asociado con NO se puede tratar mediante la administración de un compuesto de tetraciclina descrito en este documento. Los trastornos, enfermedades y estados que se describen en las Patente U.S. n<sup>os</sup> 6.231.894; 6.015.804; 5.919.774; y 5.789.395  
10 también se incluyen como estados asociados con NO.

Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con estados asociados con NO que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen malaria, envejecimiento, diabetes, apoplejía vascular, trastornos neurodegenerativos (enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Huntington), enfermedad cardíaca (lesión asociada a reperusión después de infarto), diabetes juvenil, trastornos inflamatorios, osteoartritis, artritis reumatoide, infecciones agudas, recurrentes y crónicas (bacterianas, virales y fúngicas); bronquitis aguda y crónica, sinusitis, e infecciones respiratorias, que incluyen el resfriado común; gastroenteritis y colitis aguda y crónica; cistitis y uretritis aguda y crónica; dermatitis aguda y crónica; conjuntivitis aguda y crónica; serositis aguda y crónica (pericarditis, peritonitis, sinovitis, pleuritis y tendinitis); pericarditis urémica; colecistitis aguda y crónica; fibrosis cística, vaginitis aguda y crónica; uveítis aguda y crónica; reacciones a fármacos; picaduras de insectos; quemaduras (térmicas, químicas, y eléctricas); y quemadura solar.

La enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina puede ser como alternativa cáncer. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen todos los tumores sólidos, es decir, carcinomas, por ejemplo adenocarcinomas, y sarcomas. Los adenocarcinomas son carcinomas derivados del tejido glandular o en los que las células tumorales forman estructuras glandulares reconocibles. Los sarcomas incluyen ampliamente tumores cuyas células están incrustadas en una sustancia fibrilar homogénea similar al tejido conjuntivo embrionario. Los ejemplos de carcinomas que se pueden tratar incluyen carcinomas de la próstata, mama, ovario, testículo, pulmón, colon, y mama. El tratamiento no se limita a estos tipos de tumores, sino que se extienden a cualquier tumor sólido derivado de cualquier sistema orgánico. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar incluyen cáncer de colon, cáncer de vejiga, cáncer de mama, melanoma, carcinoma de ovarios, carcinoma de próstata, y cáncer de pulmón. Los compuestos descritos en este documento también pueden usar en métodos para causar la inhibición del crecimiento del cáncer en adenocarcinomas, tales como, por ejemplo, los de la próstata, mama, riñón, ovario, testículos, y colon. En una descripción, los cánceres tratados incluyen aquellos descritos en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.100.248; 5.843.925; 5.837.696; o 5.668.122.

35 Como alternativa, los compuestos de tetraciclina descritos en este documento pueden ser útiles para prevenir o reducir la probabilidad de reaparición del cáncer, por ejemplo, para tratar el cáncer residual después de resección quirúrgica o terapia de radiación. Los compuestos de tetraciclina útiles de acuerdo con la presente descripción son especialmente ventajosos ya que son básicamente no tóxicos en comparación con otros tratamientos para el cáncer.

40 En una descripción más, los compuestos descritos en este documento se administran en combinación con terapia convencional para el cáncer, tal como quimioterapia.

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

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

En otra descripción, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es la diabetes. La diabetes que se puede tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluye diabetes juvenil, diabetes mellitus, diabetes de tipo I, o diabetes de tipo II. En una descripción más, la glicosilación de proteínas no se ve afectada por la administración de los compuestos de tetraciclina descritos en este documento.

En otra descripción, el compuesto de tetraciclina descrito en este documento se administra en combinación con terapias diabéticas convencionales, tales como terapia con insulina.

En otra descripción, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es un trastorno de la masa ósea. Los trastornos de la masa ósea que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen trastornos en los que los huesos de los sujetos padecen trastornos y estados en los que es ventajosa la formación, reparación o remodelación de hueso. Como ejemplos de trastornos de la masa ósea se incluyen osteoporosis (por ejemplo, una disminución de la resistencia y la densidad ósea), fracturas de huesos, formación de hueso asociada con procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, reconstrucción facial), osteogénesis imperfecta (enfermedad de hueso frágil), hipofosfatasia, enfermedad de Paget, displasia fibrosa, osteopetrosis, enfermedad de mieloma óseo, y la supresión de calcio en el hueso, tal como aquella que está relacionada con hiperparatiroidismo primario. Los trastornos de la masa ósea incluyen todos los estados en los que la formación, reparación o remodelación del hueso es ventajosa para el sujeto, así como todos los otros trastornos asociados con los huesos o sistema esquelético de un sujeto que se pueden tratar con los compuestos de tetraciclina descritos en este documento. En una descripción más, los trastornos de la masa ósea incluyen los que se describen en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.459.135; 5.231.017; 5.998.390; 5.770.588; RE 34.656; 5.308.839; 4.925.833; 3.304.227; y 4.666.897.

En otra descripción, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es la lesión pulmonar aguda. Las lesiones pulmonares agudas que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen síndrome de dificultad respiratoria del adulto (ARDS), síndrome post-bombeo (PPS), y traumatismo. El traumatismo incluye cualquier lesión al tejido vivo causada por un agente o suceso extrínseco. Los ejemplos de traumatismo incluyen lesiones por aplastamiento, contacto con una superficie dura, o corte u otro daño a los pulmones.

La enfermedad o trastornos sensibles a tetraciclina también incluyen trastornos pulmonares crónicos. Los ejemplos de trastornos pulmonares crónicos que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen asma, fibrosis cística, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), y enfisema. En una descripción más, los trastornos pulmonares agudos y/o crónicos que se pueden tratar usando los compuestos descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos incluyen los que se describen en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.977.091; 6.043.231; 5.523.297; y 5.773.430.

En otra descripción más, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es isquemia, apoplejía, o apoplejía isquémica.

En una descripción más, los compuestos de tetraciclina descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar tales trastornos como se ha descrito anteriormente y en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.231.894; 5.773.430; 5.919.775 y 5.789.395.

En todavía una descripción adicional, los compuestos de tetraciclina descritos en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar para tratar el dolor, por ejemplo dolor inflamatorio, nociceptivo o neuropático. El dolor puede ser agudo o crónico.

En otra descripción, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es una herida cutánea. También se describen compuestos descritos en este documento para uso en un método para mejorar la respuesta de curación del tejido epitelializado (por ejemplo, piel, mucosas) a la lesión traumática aguda (por ejemplo, corte, quemadura, rasguño, etc.). El método incluye el uso de un compuesto de tetraciclina descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para mejorar la capacidad del tejido epitelializado para curar heridas agudas. El método puede aumentar la tasa de acumulación de colágeno del tejido en curación. El método también puede disminuir la actividad proteolítica en el tejido epitelializado mediante la disminución de la actividad colagenolítica y/o gelatinolítica de las MMP. En una descripción más, el compuesto de tetraciclina descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra a la superficie de la piel (por ejemplo, por vía tópica). En una descripción más, el compuesto de tetraciclina descrito en este documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se usa para tratar una herida cutánea, y otros trastornos tal como se describe, por ejemplo, en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 5.827.840; 4.704.383; 4.935.412; 5.258.371; 5.308.839. 5.459.135; 5.532.227; y 6.015.804.

En otra descripción más, la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina es un aneurisma aórtico o vascular en el tejido vascular de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que padece o está en riesgo de padecer un aneurisma aórtico o vascular). El compuesto de tetraciclina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede ser eficaz para reducir el tamaño del aneurisma vascular o se puede administrar al sujeto antes del inicio del aneurisma vascular de modo que se previene el aneurisma. En una descripción, el tejido vascular es una arteria, por ejemplo la aorta, por ejemplo la aorta abdominal. En una descripción más, los compuestos de tetraciclina descritos en este documento se usan para tratar trastornos que se describen en las Patentes U.S. n<sup>os</sup> 6.043.225 y 5.834.449.

Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos en los usos descritos en las reivindicaciones anejas.

- 5 La expresión “en combinación con” otro agente o tratamiento terapéutico incluye coadministración del compuesto de tetraciclina y con el otro agente o tratamiento terapéutico ya sea como una única forma de dosificación de combinación o como múltiples formas de dosificación separadas; primero la administración del compuesto de tetraciclina seguido del otro agente o tratamiento terapéutico; y primero la administración del otro agente o tratamiento terapéutico seguido del compuesto de tetraciclina.
- 10 El otro agente terapéutico puede ser cualquier agente que se conoce en la técnica para tratar, prevenir, o reducir los síntomas de una enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina. La elección del agente o agentes terapéuticos adicionales se basa en la enfermedad o trastorno sensible a tetraciclina en particular que se está tratando. Tal elección está dentro del conocimiento de un médico que trata. Además, el otro agente terapéutico puede ser cualquier agente beneficioso para el paciente cuando se administra en combinación con la administración de un compuesto de tetraciclina.
- 15 Los compuestos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos se pueden usar solos o en combinación con uno o más antibióticos y/o inmunomoduladores (por ejemplo, ácido desoxicólico, Macrokinine, Abatacept, Belatacept, Infliximab, Adalimumab, Certolizumab pegol, Afelimomab, Golimumab, y FKBP/Ciclofilina/Calcineurina: Tacrolimus, Ciclosporina, Pimecrolimus).
- 20 Como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un mamífero con necesidad de tratamiento o prevención, por ejemplo animales de compañía (por ejemplo, perros, gatos), animales de granja (por ejemplo, vacas, cerdos, caballos, ovejas, cabras) y animales de laboratorio (por ejemplo, ratas, ratones, cobayas). Por lo general, el sujeto es un ser humano con necesidad del tratamiento especificado.
- 25 Como se usa en el presente documento, el término “tratar” o “tratamiento” se refiere a la obtención del efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. El efecto puede incluir conseguir, parcial o básicamente, uno o más de los siguientes resultados: reducción parcial o total de la extensión de la enfermedad, trastorno o síndrome; recuperación o mejora de un síntoma o indicador clínico asociado con el trastorno; retraso, inhibición o disminución de la probabilidad de la progresión de la enfermedad, trastorno o síndrome.
- 30 Como se usa en el presente documento, “prevenir” o “prevención” se refiere a reducción de la probabilidad del inicio o desarrollo de la enfermedad, trastorno o síndrome.
- “Cantidad eficaz” se refiere a la cantidad de agente de compuesto activo que provoca la respuesta biológica deseada en un sujeto. En una realización, la cantidad eficaz de un compuesto de la invención es de aproximadamente 0,01 mg/kg/día a aproximadamente 1000 mg/kg/día, de aproximadamente 0,1 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día, o de aproximadamente 0,5 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día.
- También se describe el procedimiento para preparar la composición, que comprende mezclar uno o más de los compuestos descritos en este documento y un vehículo farmacéuticamente aceptable opcional; e incluye las composiciones que resultan de tal procedimiento, procedimiento el cual incluye técnicas farmacéuticas convencionales.
- 35 Las composiciones de la invención incluyen formulaciones oculares, orales, nasales, transdérmicas, tópicas con o sin oclusión, intravenosas (tanto bolo como infusión), inhalables, e inyección (por vía intraperitoneal, por vía subcutánea, por vía intramuscular, por vía intratumoral, o por vía parenteral). La composición se puede presentar en una unidad de dosificación tal como un comprimido, píldora, cápsulas, polvo, gránulo, liposoma, resina de intercambio iónico, disolución ocular estéril, o dispositivo de administración ocular (tal como una lente de contacto que facilita la liberación inmediata, liberación temporalizada, o liberación sostenida), disolución o suspensión parenteral, aerosol o pulverización líquida de dosis medida, gota, ampolla, dispositivo autoinyector, o supositorio; para administración por vía ocular, por vía oral, por vía intranasal, por vía sublingual, por vía parenteral, o por vía rectal, o por inhalación o insuflamiento.
- 40 Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral incluyen formas sólidas tales como píldoras, comprimidos, comprimidos encapsulados, cápsulas (incluyendo cada una formulaciones de liberación inmediata, liberación temporalizada, y liberación sostenida), gránulos y polvos; y formas líquidas tales como disoluciones, jarabes, elixires, emulsiones, y suspensiones. Las formas útiles para administración ocular incluyen disoluciones estériles o dispositivos de administración ocular. Las formas útiles para administración parenteral incluyen disoluciones, emulsiones y suspensiones estériles.
- 45 Las composiciones de la invención se pueden administrar en una forma adecuada para administración una vez a la semana o una vez al mes. Por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para inyección intramuscular (por ejemplo, una sal de decanoato) o para proporcionar una disolución para administración oftálmica.
- 50 La forma de dosificación que contiene la composición de la invención contiene una cantidad eficaz del ingrediente activo necesaria para proporcionar un efecto terapéutico. La composición puede contener de aproximadamente 5.000 mg a aproximadamente 0,5 mg (preferentemente, de aproximadamente 1.000 mg a aproximadamente 0,5 mg) de un compuesto de la invención o forma de sal del mismo, y se puede componer en cualquier forma adecuada para
- 55



el modo de administración seleccionado. La composición se puede administrar de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 veces al día. Se puede usar administración diaria o administración post-periódica.

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

La composición oral se formula preferentemente como una composición homogénea, en la que el principio activo se dispersa uniformemente a través de toda la mezcla, que se puede subdividir fácilmente en unidades de dosificación que contienen cantidades iguales de un compuesto de la invención. Preferentemente, las composiciones se preparan mezclando un compuesto de la invención (o sal farmacéuticamente aceptable del mismo) con uno o más vehículos farmacéuticos opcionalmente presentes (tal como un almidón, azúcar, diluyente, agente de granulación, lubricante, deslizante, agente ligante, y agente disgregante), uno o más excipientes farmacéuticos inertes opcionalmente presentes (tal como agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservantes, agentes colorantes, y jarabe), uno o más ingredientes de formación de comprimidos convencionales opcionalmente presentes (tal como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, y cualquiera de una diversidad de gomas), y un diluyente opcional (tal como agua).

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

Los comprimidos y cápsulas representan una forma de unidad de dosificación oral ventajosa. Los comprimidos pueden estar revestidos con azúcar o revestidos con película usando técnicas convencionales. Los comprimidos también se pueden revestir o de otro modo mezclar para proporcionar un efecto terapéutico prolongado, de liberación controlada. La forma de dosificación puede comprender un componente de dosificación interna y uno de dosificación externa, en la que el componente externo se presenta en forma de una envoltura sobre el componente interno. Los dos componentes se pueden separar adicionalmente mediante una capa que resiste la disgregación en el estómago (tal como una capa entérica) y permite que el componente interno pase intacto al duodeno, o una capa que retrasa o mantiene la liberación. Se puede usar una diversidad de materiales de capa con revestimiento entérico y no entérico (tal como ácidos poliméricos, gomas laca, alcohol acetílico, y acetato de celulosa o combinaciones de los mismos).

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

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

El compuesto descrito en el presente documento se puede incorporar para administración por vía oral o por inyección en una forma líquida tal como disoluciones acuosas, adecuadamente jarabes con sabor, suspensiones acuosas u oleosas, emulsiones con sabor con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete, o en elixires o vehículos farmacéuticos similares. Los agentes de dispersión o suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas y naturales tales como tragacanto, goma arábiga, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, y gelatina. Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersión adecuadamente con sabor también pueden incluir gomas sintéticas y naturales. Para administración parenteral, se desean suspensiones y disoluciones estériles. Cuando se desea administración intravenosa, se usan preparaciones isotónicas, que por lo general contienen conservantes adecuados.

Los compuestos se pueden administrar por vía parenteral a través de inyección. Una formulación parenteral puede consistir en el ingrediente activo disuelto en o mezclado con un vehículo líquido inerte apropiado. Los vehículos líquidos aceptables normalmente comprenden disolventes acuosos y otros ingredientes opcionales para ayudar a la solubilidad o conservación. Tales disolventes acuosos incluyen agua estéril, disolución de Ringer, o una disolución salina acuosa isotónica. Otros ingredientes opcionales incluyen aceites vegetales (tales como aceite de cacahuete,

5 aceite de semilla de algodón, y aceite de sésamo), y disolventes orgánicos (tal como solcetal, glicerol, y formilo). Se puede usar un aceite estéril, no volátil como un agente disolvente o de suspensión. La formulación parenteral se prepara por disolución o suspensión del ingrediente activo en el vehículo líquido, con lo cual la unidad de dosificación final contiene de 0,005 a 10% en peso del ingrediente activo. Otros aditivos incluyen conservantes, agentes isotónicos, solubilizantes, estabilizantes, y agentes para alivio del dolor. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos, agentes de suspensión apropiados.

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

Como alternativa, los compuestos de esta invención se pueden administrar directamente a los pulmones por inhalación.

10 Los compuestos de la invención también se pueden administrar por vía tópica o potenciar usando un vehículo transdérmico tópico adecuado o un parche transdérmico.

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

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

30 Cuando las realizaciones ejemplares descritas más abajo no caen dentro del alcance de las reivindicaciones anejas, se entenderá por los expertos en la técnica que esas realizaciones se describen solamente para fines ilustrativos.

### EJEMPLIFICACIÓN

En la solicitud se usan las siguientes abreviaturas.

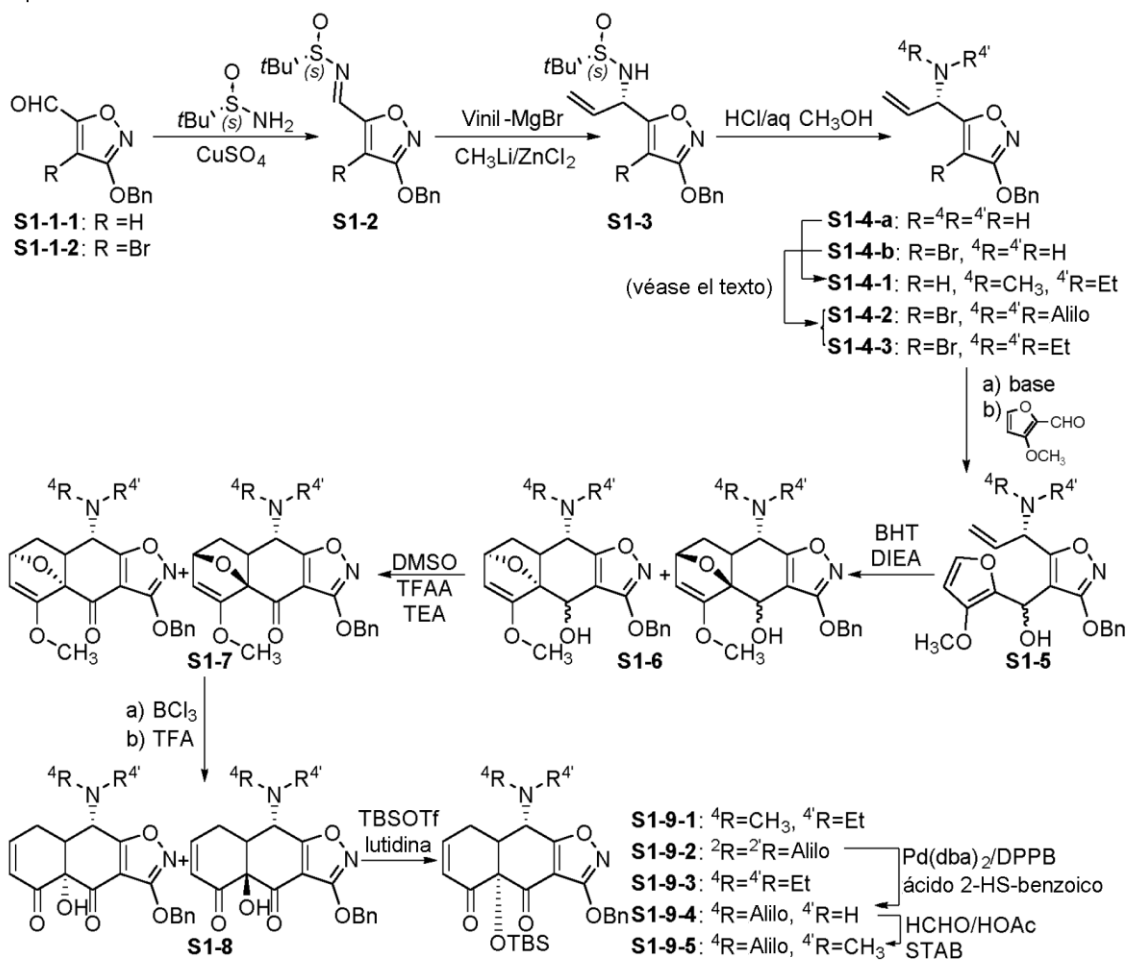
Ac	acetilo
ac	acuoso
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
BHT	<i>t</i> -butil hidroxil tolueno
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Bu	butilo
dba	dibencilidenacetona
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano

DEM	dietoximetano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DME	dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMPU	1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1 H)-pirimidona
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPB	1,4-bis(difenilfosfinabutano)
ESI	ionización por ESI
Et	etilo
eq	equivalente
h	hora
HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
<i>i</i>	iso
IBX	ácido 2-yodoxibenzoico
LDA	diisopropilamiduro de litio
LHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
MHz	megahercio
Ms	metilsulfonilo
MS	espectrometría de masas
MTBE	metil <i>t</i> -butil éter
<i>m/z</i>	relación masa/carga
MW	peso molecular
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NDMBA	ácido 1,3-dimetilbarbitúrico
NMO	<i>N</i> -óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
RMN	espectrometría de resonancia magnética nuclear
Ph	fenilo
Pr	propilo

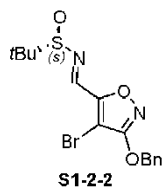
s	secundario
t	terciario
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TEA	triethylamina
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía de capa fina
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilendiamina
TMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina
STAB	triacetoxiborohidruro de sodio

- 5 Los compuestos que se describen en el presente documento se sintetizaron de acuerdo con los siguientes Esquemas. No se pretende que las aproximaciones y los compuestos específicos que se muestran posteriormente sean limitantes. Las estructuras químicas de los esquemas en el presente documento representan variables que se definen por la presente correspondientemente con las definiciones de grupo químico (restos, átomos, etc.) de la posición correspondiente en las fórmulas de los compuestos del presente documento, tanto si se identifican por el mismo nombre de variable (es decir, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, etc.) como si no. La idoneidad de un grupo químico en una estructura de un compuesto para su uso en la síntesis de otro compuesto entra dentro del conocimiento de un experto habitual en la técnica.
- 10 Los métodos adicionales para sintetizar los compuestos que se describen en el presente documento y sus precursores sintéticos, incluyendo los de rutas no mostradas explícitamente en los esquemas del presente documento, entran dentro de los medios de los químicos expertos habituales en la técnica. Las transformaciones de química sintética y las metodologías de grupo protector (protección y desprotección) útiles en la síntesis de los
- 15 Compuestos pertinentes se conocen en la técnica, e incluyen, por ejemplo, las que se describen en Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene, TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>a</sup> Ed., John Wiley and Sons (1999); Fieser, L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); y Paquette, L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) y ediciones posteriores de los mismos.
- 20 Se entenderá que los ejemplos que no caen bajo las reivindicaciones anejas se han de considerar solamente como compuestos de referencia.

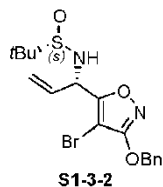
Esquema 1



Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 1.

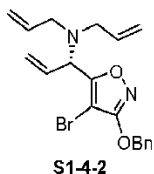


- 5 A una mezcla de aldehído **S1-1** (12,16 g, 43,11 mmoles, 1,0 eq., preparado según los procedimientos de la bibliografía, incluyendo la patente U.S. n° 7.763.3735), (S)-*tert*-butilsulfonamida (6,27 g, 51,73 mmoles, 1,2 eq.) y CuSO<sub>4</sub> (4,82 g, 30,16 mmoles, 0,7 eq.) se añadió tolueno anhidro (85 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se calentó a 40°C toda la noche, después se enfrió hasta rt y se diluyó con agua (130 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (130 ml, después 2 × 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5%→15% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-2-2** como un aceite amarillo espeso (15,29 g, 92%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (s, 1 H), 7,48-7,46 (m, 2 H), 7,42-7,35 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 1,26 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 385,02, 387,05 (M+H).



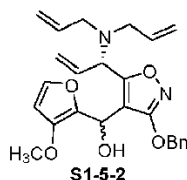
- 15 A una disolución de ZnCl<sub>2</sub> (5,22 ml, 1,9 M en MeTHF, 9,92 mmoles, 0,25 eq.) en THF (75 ml) se añadió una disolución de MeLi (6,61 ml, 3,0 M en DEM, 19,84 mmoles, 0,5 eq.), manteniendo la temperatura interna por debajo de -58°C. Una disolución de cloruro de vinilmagnesio (37,2 ml, 1,6 M en THF, 59,53 mmoles, 1,5 eq.) se añadió a

por debajo de  $-52^{\circ}\text{C}$ . Una disolución de imina **S1-2-2** (15,29 g, 39,68 mmoles, 1,0 eq.) en THF (50 ml) se añadió gota a gota vía una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $-76^{\circ}\text{C}$  durante una hora. La disolución de la reacción resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante una hora adicional y se paralizó con disolución acuosa de ácido cítrico (8 g en 80 ml agua), dejando que la temperatura interna alcanzase  $-3^{\circ}\text{C}$ . La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (150 ml, después 30 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 30%→38% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-3-2** (15,46 g) como el diastereómero principal: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,43 (m, 2 H), 7,40-7,34 (m, 3 H), 5,96-5,88 (m, 1 H), 5,39 (d,  $J = 17,7$  Hz, 1 H), 5,34 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 5,11 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 3,78 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 1,23 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  413,05, 415,05 (M+H).

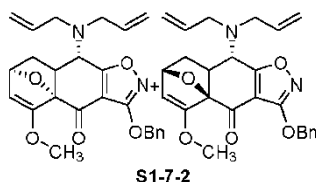


A una disolución del compuesto **S1-3-2** (15,46 g, 37,4 mmoles, 1 eq.) en metanol (122 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (6,23 ml, 74,8 mmoles, 2,0 eq.). Tras 50 min. a temperatura ambiente, el consumo del material de partida se indicó mediante LC/MS. El disolvente se evaporó, y el residuo se repartió entre EtOAc (150 ml) y  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (150 ml). La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo posteriormente con EtOAc (2 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida para producir el producto bruto **S1-4-b**: MS (ESI)  $m/z$  309,07, 311,04 (M+H), que se usó directamente para la etapa siguiente.

A una mezcla del intermedio anterior **S1-4-b**,  $\text{NaI}$  (560 mg, 3,74 mmoles, 0,1 eq.) y  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (12,9 g, 93,5 mmoles, 2,5 eq.) en THF (110 ml) se añadió bromuro de alilo (14,6 ml, 168,3 mmoles, 4,5 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó a  $65^{\circ}\text{C}$  toda la noche. Después se añadió más bromuro de alilo (7 ml, 80,7 mmoles, 2,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se calentó a  $65^{\circ}\text{C}$  toda la noche y se enfrió hasta rt. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó entonces sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→10% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-4-2** (11,32 g, 74% a lo largo de 3 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,45 (m, 2 H), 7,41-7,34 (m, 3 H), 6,02-5,94 (m, 1 H), 5,84-5,73 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,31-5,28 (m, 1 H), 5,24-5,16 (m, 3 H), 5,14-5,11 (m, 2 H), 4,60-4,59 (m, 1 H), 3,29 (dd,  $J = 7,3, 14,6$  Hz, 2 H), 3,04 (dd,  $J = 6,7, 14,6$  Hz, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  389,16, 391,15 (M+H).

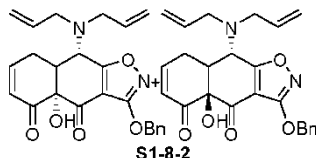


A una disolución de bromuro de **S1-4-2** (11,32 g, 29,08 mmoles, 1 eq.) en THF (110 ml) se añadió disolución Turbo Grignard (1,3 M en THF, 26,8 ml, 34,89 mmoles, 1,2 eq.) gota a gota a  $\sim -10^{\circ}\text{C}$ . La disolución de la reacción resultante se agitó a esa temperatura durante 30 min., y el baño frío se retiró. La reacción se calentó hasta  $0^{\circ}\text{C}$  y después se enfrió hasta  $-30^{\circ}\text{C}$ . Después se añadió durante 10 min. a  $-30^{\circ}\text{C}$  hasta  $-40^{\circ}\text{C}$  una disolución de 3-metoxi-2-furaldehído (4,40 g, 34,89 mmoles, 1,2 eq.) en THF (20 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a  $-30^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. y se dejó calentar hasta  $-15^{\circ}\text{C}$ . Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y la mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (120 ml, después 50 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→20% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-5-2** ( $\sim 1:1$  diastereómeros): MS (ESI)  $m/z$  437,25 (M+H).

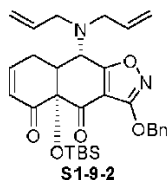


El producto **S1-5-2** procedente de la etapa anterior se disolvió en 60 ml de DMSO. Se añadieron diisopropiletilamina (5,57 ml, 31,99 mmoles, 1,1 eq.) y BHT ( $\sim 100$  mg, 0,454 mmoles, 0,016 eq.). La mezcla se puso a vacío y después se llenó con nitrógeno, y este procedimiento de desgasificación se repitió cuatro veces. La mezcla de reacción se agitó entonces a  $92^{\circ}\text{C}$  durante 23 h para producir los intermedios **S1-6-2**. La disolución de la reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo (120 ml) y trietilamina (12,97 ml, 93,06 mmoles, 3,2 eq.). La mezcla de reacción se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ . Se añadió TFAA (6,47 ml, 46,53 mmoles, 1,6 eq.) a 0 hasta  $4^{\circ}\text{C}$  durante 5 min. Tras agitar a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 35 min., se añadió más TFAA (1,4 ml, 10,07 mmoles, 0,35 eq.) a 0 hasta  $4^{\circ}\text{C}$ , y la

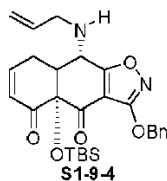
reacción se agitó a 0°C durante otros 30 min. Se añadió agua (120 ml) a la reacción. Tras agitar durante 5 min., las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y salmuera (150 ml), se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5%→50% de EtOAc/hexanos, para producir el producto deseado **S1-7-2** (~3:1 diastereómeros, 10,8 g, 86% a lo largo de 3 etapas) como un sólido parduzco claro: MS (ESI) *m/z* 435,24 (M+H).



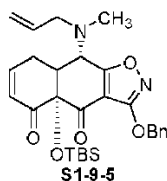
El compuesto anterior **S1-7-2** se disolvió en DCM (70 ml), y la disolución resultante se enfrió hasta -30°C. Una disolución de BCl<sub>3</sub> en DCM (1 M, 29,83 ml, 29,83 mmoles, 1,2 eq.) se añadió a -20°C hasta -30°C. Tras agitar durante 40 min. a la misma temperatura, se añadió más BCl<sub>3</sub> en DCM (1 M, 0,5 eq.) a -20°C hasta -30°C. Tras agitar durante 30 min. a la misma temperatura, la reacción se paralizó con 20% K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O ac. al (100 ml). Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). La capa orgánica resultante se concentró hasta ~100 ml, y se le se añadió TFA (9,6 ml, 124,3 mmoles, 5,0 eq.). La disolución de la reacción parduzca oscura resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ac. al 20% (250 ml) para ajustar el pH a ~8. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (2×20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el producto bruto **S1-8-2**: MS (ESI) *m/z* 421,21 (M+H).



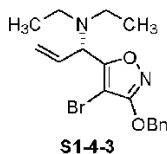
El producto bruto **S1-8-2**, procedente de la etapa anterior, se disolvió en EtOAc (80 ml). La disolución de la reacción se enfrió con un baño de hielo/agua. Se añadió 2,6-lutidina (4,62 ml, 39,8 mmoles, 1,6 eq.) a la mezcla de reacción, seguido de TBSOTf (7,42 ml, 32,32 mmoles, 1,3 eq.). Tras agitar durante 15 min., el baño frío se retiró. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 50 min. La reacción se paralizó con agua. La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→10% de EtOAc/hexanos, para producir un sólido naranja claro que se agitó entonces con hexanos (50 ml) toda la noche y se filtró. La torta del filtro se secó a alto vacío para dar el producto deseado **S1-9-2** (7,07 g, 53% a lo largo de 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,29 (m, 3 H), 6,87-6,83 (m, 1 H), 6,03-6,00 (m, 1 H), 5,73-5,63 (m, 2 H), 5,30 (s, 2 H), 5,15 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 5,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 2 H), 4,05 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,24-3,17 (m, 4 H), 2,87-2,66 (m, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 535,33 (M+H).



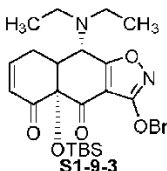
Una mezcla del Pd(dba)<sub>2</sub> (98 mg, 0,171 mmoles, 0,1 eq.) y DPPB (73 mg, 0,171 mmoles, 0,1 eq.) se disolvió en THF (1,5 ml). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 15 min., y se añadió a una disolución de enona **S1-9-2** (915 mg, 1,71 mmoles, 1 eq.) y ácido 2-mercaptobenzoico (343 mg, 2,22 mmoles, 1,3 eq.) en THF (8 ml). La disolución de la reacción naranja resultante se agitó a rt en nitrógeno durante 3 noches. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml, después 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→30% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-9-4** (196 mg, 23%) junto con SM (138 mg, 15%) y producto de di-desalilación (239 mg, 31%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50-7,46 (m, 2 H), 7,38-7,32 (m, 3 H), 6,84 (br s, 1 H), 6,09 (dt, *J* = 10,4, 1,8 Hz, 1 H), 5,85-5,84 (br m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,25 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 5,15 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,55 (dd, *J* = 5,5, 13,4 Hz, 1 H), 3,42 (br s, 1 H), 2,78 (br s, 3 H), 0,76 (s, 9 H), 0,14 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 495,24 (M+H).



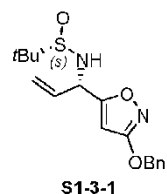
5 A una disolución del compuesto **S1-9-4** (196 mg, 0,396 mmoles, 1 eq.) en DCM (5 ml) se añadió HCHO (37% en peso en agua, 88  $\mu$ l, 1,19 mmoles, 3,0 eq.), HOAc (34  $\mu$ l, 0,594 mmoles, 1,5 eq.) y STAB (126 mg, 0,594 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 1 h, y se añadió más STAB (0,5 eq.). La reacción resultante se agitó a rt toda la noche. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml, después 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→10% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-9-5** (155 mg, 77%) como un sólido espumoso blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,45-7,44 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 3 H), 6,89-6,86 (m, 1 H), 6,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,73-5,63 (m, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 5,17 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 5,10 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,89 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,34-3,26 (m, 2 H), 2,83-2,71 (m, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 509,24 (M+H).



15 A una disolución del compuesto **S1-3-2** (3,93 g, 9,51 mmoles, 1 eq.) en metanol (30 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (1,59 ml, 19,11 mmoles, 2,0 eq.). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 min. para producir intermedio **S1-4-b**. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron secuencialmente NaOAc (2,44 g, 29,77 mmoles, 3,13 eq.), acetaldehído (4,75 ml, 84,64 mmoles, 8,9 eq.) y picolina-borano (2,00 g, 18,73 mmoles, 1,97 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 1 h y 30 min. Se añadió agua (10 ml), y después el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (3,38 ml) y agua (10 ml). La disolución resultante se extrajo con MTBE, y la fase orgánica se desechó. A la capa acuosa se añadió tolueno (40 ml) seguido de disolución ac. de NaOH (6 N, 7,9 ml) para obtener la capa acuosa pH = ~9. La fase orgánica se separó, y la capa acuosa se extrajo con tolueno (20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 0%→25% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-4-3** (3,09 g, 89%) como un líquido incoloro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,46-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 3 H), 6,05-5,97 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 5,29-5,21 (m, 2 H), 4,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 2,73-2,64 (m, 2 H), 2,54-2,46 (m, 2 H), 1,02 (t, *J* = 6,7 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 365,17, 367,17 (M+H).



30 El compuesto **S1-9-3** se preparó usando la misma secuencia sintética (adición a furaldehído, Diels-Alder, oxidación, apertura de puente oxo con BCl<sub>3</sub> y protección con TBS) para el compuesto **S1-9-2** a partir de isoxazol **S1-4-3** (3,09 g) con 42% de rendimiento total: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,44-7,43 (m, 2 H), 7,34-7,27 (m, 3 H), 6,90-6,86 (m, 1 H), 6,05 (dd, *J* = 3,0, 10,4 Hz, 1 H), 5,28 (s, 2 H), 3,89 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 2,91-2,56 (m, 7 H), 0,97 (t, *J* = 7,3 Hz, 6 H), 0,78 (s, 9 H), 0,21 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 511,34 (M+H).

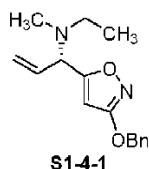


35 A una disolución de ZnCl<sub>2</sub> (12,13 ml, 1,85 M en MeTHF, 22,44 mmoles, 0,275 eq.) en THF (125 ml) se añadió una disolución de MeLi (13,6 ml, 3,0 M en DEM, 40,80 mmoles, 0,5 eq.), manteniendo la temperatura interna por debajo de -55°C. Se añadió disolución de cloruro de vinilmagnesio (76,5 ml, 1,6 M en THF, 122,4 mmoles, 1,5 eq.) por debajo de -61°C. Una disolución de imina **S1-2-1** (25 g, 81,60 mmoles, 1,0 eq., preparada a partir de **S1-1-1** mediante procedimientos similares, usada para **S1-2-2**) en THF (75 ml) se añadió gota a gota vía una cánula, manteniendo la temperatura interna por debajo de -74°C durante 1 h y 20 min. La disolución de la reacción resultante se agitó a -78°C durante 35 min. adicionales y se paralizó con disolución acuosa de ácido cítrico (12,5 g en 125 ml agua), dejando que la temperatura interna alcanzase -35°C. La mezcla resultante se calentó hasta rt y se



extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el producto deseado **S1-3-1** (dr = ~99,3:0,7) con rendimiento cuantitativo como un aceite amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,33 (m, 5 H), 5,96-5,87 (m, 1 H), 5,92 (s, 1 H), 5,43 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 5,37 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 5,03 (dt, *J* = 1,2, 6,1 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J* = 4,3 Hz, 1 H), 1,23 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 335,20 (M+H).

5



A una disolución del material bruto anterior **S1-3-1** en metanol (200 ml) se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (13,7 ml, 164 mmoles, 2,01 eq.) a 10 hasta 15°C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para producir el intermedio amínico principal **S1-4-a**. La disolución de la reacción se enfrió hasta 0°C. Después se añadieron secuencialmente NaOAc (20,08 g, 244,8 mmoles, 3,0 eq.) y picolina-borano (8,37 g, 81,60 mmoles, 1 eq.). Después se añadió gota a gota una disolución de acetaldehído en EtOH (50% en peso, 8,15 ml, 81,60 mmoles, 1,0 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h y 50 min. Se añadió una disolución acuosa de ácido clorhídrico (1 N, 280 ml), y entonces el disolvente se evaporó. Al residuo se añadió ácido clorhídrico acuoso (1 N, 50 ml). La disolución resultante se extrajo con MTBE (400 ml), y la fase orgánica se desechó. La capa acuosa se basificó con disolución ac. de NaOH (6 N, 58 ml) hasta pH = ~8. La mezcla resultante se extrajo con tolueno (300 ml, después 150 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5%→30% de EtOAc/hexanos, produjo el intermedio mono-etilamínico deseado (15,24 g, 72% a lo largo de 2 etapas) como un aceite amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43-7,31 (m, 5 H), 5,91-5,82 (m, 1 H), 5,79 (s, 1 H), 5,31-5,22 (m, 2 H), 5,22 (s, 2 H), 4,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 2,69-2,56 (m, 2 H), 1,10 (t, *J* = 7,0 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 259,14 (M+H).

10

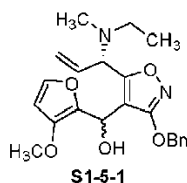
15

20

A una disolución de la mono-etilamina anterior (15,24 g, 59,0 mmoles, 1 eq.) en MeCN (90 ml) se añadió HCHO (13,2 ml, 177 mmoles, 3 eq.) a 0°C, seguido de HOAc (6,75 ml, 118 mmoles, 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (15,0 g, 70,8 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 30 min., y se paralizó mediante adición lenta de bicarbonato de sodio acuoso saturado (320 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 10 min., y se extrajo con EtOAc (150 ml, después 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 10%→25% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S1-4-1** (15,89 g, 99%) como un aceite amarillo pálido: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,33 (m, 5 H), 5,98-5,89 (m, 1 H), 5,78 (s, 1 H), 5,30-5,24 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 4,20 (d, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 2,51-2,40 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 1,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 273,15 (M+H).

25

30

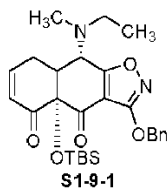


30

A una disolución de isoxazol **S1-4-1** (14,88 g, 54,64 mmoles, 1 eq.) en DME (29,8 ml) se añadió una disolución de TMPMgCl·LiCl en THF (0,97 M, 81,67 ml, 79,22 mmoles, 1,45 eq.) a -5°C hasta -2°C durante 10 min. La disolución de la reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h, y después se enfrió hasta -78°C. Una disolución de furaldehído (10,34 g, 81,96 mmoles, 1,5 eq.) en THF (65 ml) se añadió gota a gota a la mezcla de reacción vía una cánula a por debajo de -71°C durante 25 min. La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta -17°C a lo largo de 3,5 h, y se paralizó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (300 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (350 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con NH<sub>4</sub>Cl saturado (2×150 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El producto bruto **S1-5-1** (~1:1 diastereómeros) se usó directamente para la reacción siguiente sin purificación adicional.

35

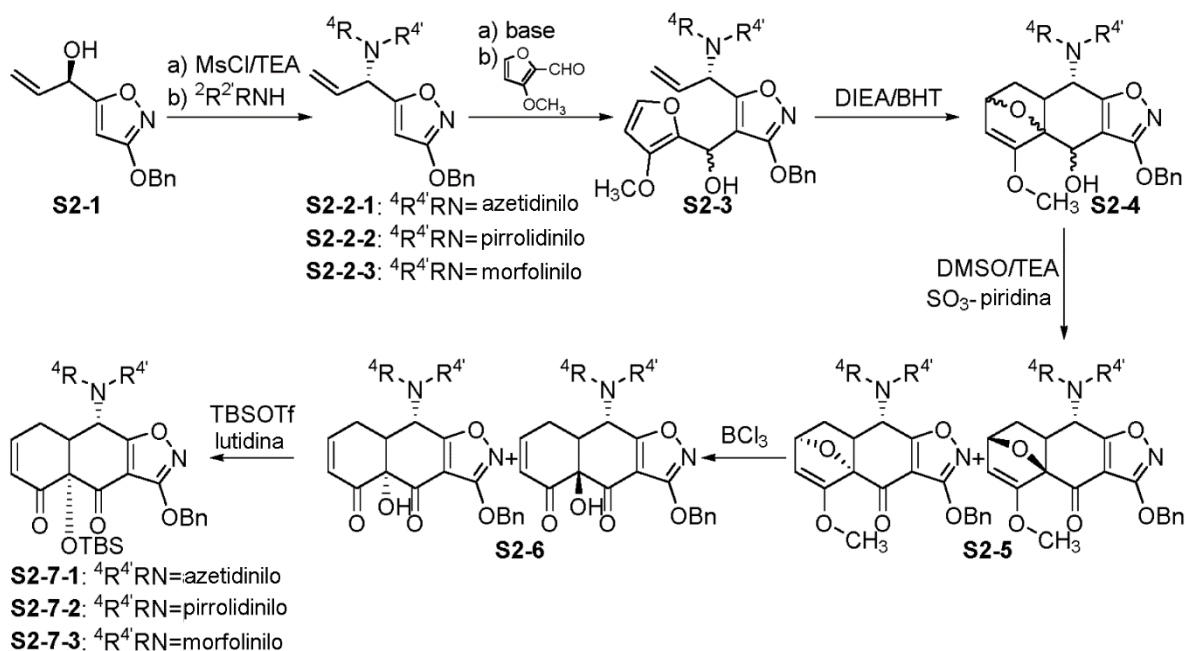
40



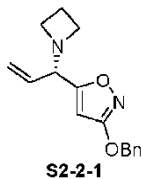
El compuesto **S1-9-1** se preparó usando la misma secuencia sintética (Diels-Alder, oxidación, apertura de puente oxo con BCl<sub>3</sub> y protección con TBS) para el compuesto **S1-9-2** procedente del producto de adición bruto **S1-5-1** con 26% de rendimiento durante 5 etapas: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,43 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 3 H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 6,06-6,03 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 3,81 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 2,84-2,63 (m, 5 H), 2,28 (s, 3 H), 1,01 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 497,18 (M+H).

45

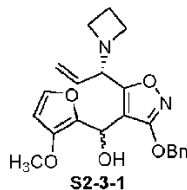
Esquema 2



Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 2.

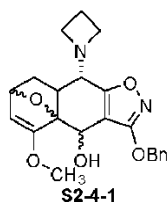


- 5 Se mezclaron azetidina (8,31 g, 88,82 mmoles, sal de HCl) e hidróxido de sodio (3,375 g, 84,38 mmoles) en 25 ml etanol, enfriando con un baño de agua con hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche y después se diluyó con 10 ml de diclorometano. En otro matraz, se disolvieron alcohol alílico **1** (3,42 g, 14,8 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (1,94 g, 19,24 mmoles, 1,3 eq.) en diclorometano (34 ml). La disolución se enfrió a  $-20$  hasta  $-15^\circ\text{C}$ . A esta temperatura, se añadió MsCl (2,03 g, 17,76 mmoles, 1,2 eq.). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 0,5 h. La base libre de azetidina anterior (6 eq.) se añadió a la mezcla de reacción a  $-20^\circ\text{C}$  en 20 min. Tras la adición, la mezcla de reacción se colocó en un congelador durante el fin de semana. Se añadió agua (100 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite. La capa orgánica se separó y se concentró para dar 5 g del producto bruto. El bruto se disolvió en 35 ml de acetato de etilo. La disolución de acetato de etilo se extrajo con ácido clorhídrico acuoso (1 N, 20 ml y 0,5 N, 10 ml). La disolución acuosa combinada se lavó con 10 ml de MTBE y después se basificó con hidróxido de sodio acuoso (2 N, 15 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (30 ml y 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, y se concentraron para dar 2,2 g de producto. Este producto se cargó en una columna de gel de sílice de 10 g, se eluyó con hexano y acetato de etilo (2:1, 150 ml) para dar 1,6 g de producto **2-2-1**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,30 (m, 5 H), 5,78 (s, 1 H), 5,75-5,66 (m, 1 H), 5,29 (d,  $J$  = 17,1 Hz, 1 H), 5,23 (d,  $J$  = 8,72 Hz, 1 H), 5,22 (s, 2 H), 3,85 (d,  $J$  = 8,24 Hz, 1 H), 3,21 (m, 4 H), 2,06 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  271,1 (M+H).
- 10
- 15

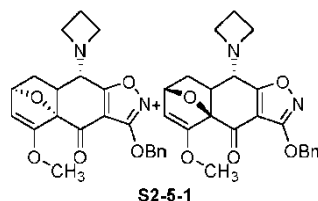


- 20 El compuesto **2-2-1** (1,6 g, 5,93 mmoles) se disolvió en 16 ml de THF, se enfrió hasta  $-100^\circ\text{C}$  usando un baño de nitrógeno líquido/etanol. Una disolución de  $n\text{-BuLi}$  (2,5 M, 2,84 ml, 7,11 mmoles, 1,2 eq.) se añadió a  $-101^\circ\text{C}$  hasta  $-99^\circ\text{C}$  para dar una disolución de color oro. La disolución se calentó gradualmente hasta  $-64^\circ\text{C}$ . La disolución de color morado posterior se enfrió hasta  $-70^\circ\text{C}$ . Una disolución de 3-metoxi-2-furaldehído (0,90 g, 7,11 mmoles, 1,2 eq.) en 3,5 ml THF se añadió a la mezcla de reacción a por debajo de  $-62^\circ\text{C}$ . Tras la adición, la mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta  $-5^\circ\text{C}$ . La reacción se paralizó con 20 ml de disolución saturada de cloruro de amonio y
- 25

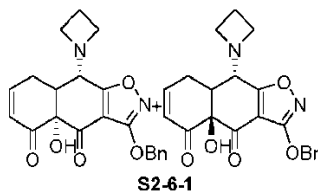
se extrajo con MTBE (30 ml y 20 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para dar 2,5 g del producto bruto. El bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 8 g y se eluyó con hexano y acetato de etilo (5:1) para dar 1,8 g de **S2-3-1** como una mezcla de dos diastereómeros como (aceite espeso).



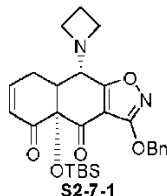
- 5 El compuesto **2-3-1** (2,5 g, 6,31 mmoles) se disolvió en 30 ml de dioxano. A la disolución se añadió diisopropiletilamina (0,90 g, 6,94 mmoles, 1,1 eq.) y BHT (25 mg). La mezcla de reacción se agitó a 95°C durante 1 semana. La mezcla se evaporó hasta sequedad para dar 1,94 g del producto bruto **S2-4-1** como una mezcla de 4 diastereómeros. El bruto se usó directamente en la etapa siguiente.



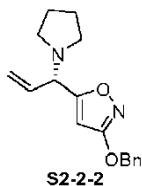
- 10 El compuesto **2-4-1** (1,94 g, 4,90 mmoles) se disolvió en 20 ml de diclorometano. A la disolución se añadió DMSO (1,53 g, 19,6 mmoles, 4,0 eq.) y trietilamina (1,98 g, 19,6 mmoles, 4,0 eq.). La mezcla se enfrió con un baño de enfriamiento de agua con hielo. Se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (1,95 g, 12,25 mmoles, 2,5 eq.). Tras la adición, el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. se añadió 0,3 g adicionales de complejo de trióxido de azufre-piridina. Tras agitar durante otras 0,5 h, la mezcla de reacción se enfrió con un baño de enfriamiento de agua con hielo y se paralizó con agua. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se concentró para dar 1,05 g de compuesto **S2-5-1** como una mezcla de 2 diastereómeros: MS (ESI)  $m/z$  395,1 (M+H).



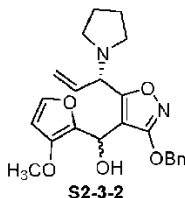
- 20 El compuesto **2-5-1** (1,0 g, 2,54 mmoles) se disolvió en 20 ml de diclorometano. La disolución se enfrió. Se añadió disolución 1M de  $\text{BCl}_3$  en diclorometano (3,81 ml, 3,81 mmoles, 1,5 eq.) a -13°C hasta -15°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min. y después se paralizó con 20 ml de disolución tribásica de fosfato de potasio acuoso al 20%. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 10 ml de diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para dar 0,7 g del producto bruto **S2-6-1** (mezcla de dos diastereómeros) como un aceite marrón: MS (ESI)  $m/z$  381,1 (M+H).



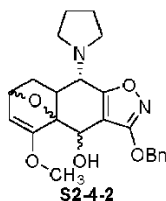
- 25 El compuesto **S2-6-1** (0,7 g, 1,84 mmoles) se disolvió en 10 ml de diclorometano. La disolución se enfrió con un baño de agua con hielo. A la disolución se añadió 2,6-lutidina (0,34 ml, 2,94 mmoles, 1,6 eq.) seguido de TBSOTf (0,55 ml, 2,39 mmoles, 1,3 eq.). La reacción se agitó con enfriamiento de agua con hielo durante 1 h y después se paralizó con 10 ml de agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para dar 1 g del producto bruto. El bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 20 g, se eluyó con hexano y acetato de etilo (6 hasta 1, 280 ml) para dar 140 mg producto **S2-7-1** como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,26 (m, 3 H), 6,91-6,83 (m, 1 H), 6,04-5,99 (m, 1 H), 5,32 (s, 2 H) 3,66-3,56 (m, 3 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 2,88-2,70 (m, 2 H), 2,44-2,38 (m, 1 H), 2,12-2,04 (m, 2 H), 0,77 (s, 9 H), 0,22 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  495,2 (M+H).



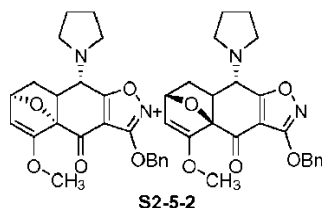
El compuesto **S2-1** (10 g, 43,3 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (7,85 ml, 56,3 mmoles, 1,3 eq.) se mezclaron en 150 ml de diclorometano. La disolución se enfrió hasta  $-27^{\circ}\text{C}$ . Se añadió MsCl puro (3,85 ml, 49,8 mmoles, 1,15 eq.) a la mezcla de reacción gota a gota, manteniendo la temperatura por debajo de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Tras agitar durante 30 min. adicionales, la mezcla de reacción se enfrió adicionalmente, y se añadió 2,2,2-trifluoroetanol (24 ml) a por debajo de  $-32^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota pirrolidina (22,4 ml, 259,8 mmoles, 6,0 eq.), manteniendo la temperatura a  $-32^{\circ}\text{C}$  hasta  $-25^{\circ}\text{C}$ . Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. y después se almacenó en un congelador ( $-23^{\circ}\text{C}$ ) toda la noche. Se añadió agua (100 ml) para paralizar la reacción. Las dos capas se separaron. La capa orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 200 ml de MTBE. Tras lavar con 100 ml de agua 3 veces, la disolución de MTBE se enfrió con un baño de hielo/agua. se añadió acuoso HCl (1 M, 100 ml) a por debajo de  $10^{\circ}\text{C}$ . Las dos capas se separaron. A la capa acuosa se añadió NaOH 2 N a por debajo de  $10^{\circ}\text{C}$  para ajustar el pH a básico. La mezcla se extrajo con 200 ml de MTBE. La disolución de MTBE se concentró hasta sequedad para dar 10 g del producto bruto. El bruto se purificó usando una columna de gel de sílice de 40 g para dar 7 g de producto 2-2-2: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,32 (m, 5 H), 6,04-5,95 (m, 1 H), 5,84 (s, 1 H), 5,34-5,21 (m, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 3,96 (d,  $J = 8,3$  Hz, 1 H), 2,52-2,49 (m, 4 H), 1,85-1,74 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  285,1 (M+H).



El compuesto 2-2-2 (7,0 g, 24,6 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en THF. La disolución se enfrió con un lote de agua/hielo/metanol. A la mezcla de reacción se añadió TMPMgCl-LiCl (1,0 M, 34,4 ml, 1,4 eq.) a  $0^{\circ}\text{C}$ . Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante otras 0,5 h y después se enfrió hasta  $-50^{\circ}\text{C}$ . Se añadió 3-metoxi-2-uraldehído (3,42 g, 27,1 mmoles, 1,1 eq.) a  $-50^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta  $-7^{\circ}\text{C}$  en 2,5 h y después se paralizó con 70 ml de disolución acuosa saturada de cloruro de amonio. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces (30 ml cada vez). Los orgánicos combinados se lavaron secuencialmente con cloruro de amonio acuoso saturado (30 ml), agua (30 ml) y salmuera (30 ml). Tras concentrar, el bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 230 g, se eluyó con hexano y acetato de etilo para dar 5,8 g de producto **S2-3-2** como una mezcla de los dos diastereómeros: MS (ESI)  $m/z$  411,2 (M+H).

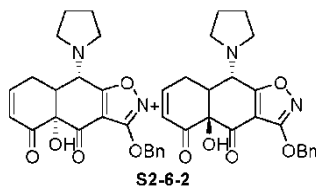


El compuesto 2-3-2 (5,8 g, 14,15 mmoles) se disolvió en 60 ml de dioxano. A la disolución se añadió diisopropiletilamina (2,01 g, 15,56 mmoles, 1,1 eq.) y BHT (50 mg). La mezcla se agitó a  $95^{\circ}\text{C}$  durante 1 semana. La mezcla se concentró y después se secó a alto vacío para dar 6,2 g del producto bruto **S2-4-2** como una mezcla de 4 diastereómeros: MS (ESI)  $m/z$  411,2 (M+H).

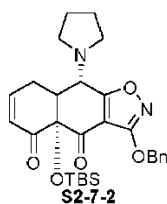


El compuesto bruto **S2-4-2** anterior (14,15 mmoles), DMSO (4,42 g, 56,6 mmoles, 4,0 eq.) y trietilamina (5,72 g, 56,6 mmoles, 4,0 eq.) se mezclaron en 60 ml de diclorometano. Después de que la mezcla se enfrió con un baño de enfriamiento de hielo/agua, se añadió complejo de trióxido de azufre-piridina (4,73 g, 29,7 mmoles, 2,1 eq.). Tras la adición, el baño de enfriamiento se retiró. Tras agitar a rt durante 5 h, se añadió 1 g adicional de trióxido de azufre-piridina, y la reacción se agitó durante otro 1 día. La reacción se enfrió con un baño de hielo/agua y después se

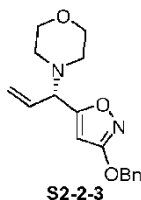
paralizó con 40 ml de agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró para dar 6,8 g del producto bruto **S2-5-2** como una mezcla de 2 diastereómeros: MS (ESI)  $m/z$  409,2 (M+H).



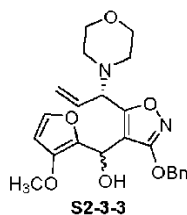
5 El compuesto bruto **S2-5-2** anterior (~14 mmoles) se disolvió en 70 ml de diclorometano. La disolución se enfrió con un baño de hielo seco/acetona/agua. Se añadió una disolución de  $\text{BCl}_3$  (1 M, 19,6 ml, 1,4 eq.) a  $-17^\circ\text{C}$  hasta  $-14^\circ\text{C}$ . Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 20 min. y después se paralizó con 30 ml de disolución acuosa de  $\text{K}_3\text{PO}_3$  al 20%. Las dos capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 10 ml de diclorometano. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron para dar 5,7 g de compuesto bruto **S2-6-2** como un sólido marrón (mezcla de 2 diastereómeros): MS (ESI)  $m/z$  395,2 (M+H).



10 El compuesto bruto **S2-6-2** anterior (~14 mmoles) se disolvió en 60 ml de DCM. La disolución se enfrió con un baño de hielo/agua. A la disolución se añadió 2,6-lutidina (2,4 g, 22,4 mmoles, 1,6 eq.) seguido de TBSOTf (4,9 g, 18,5 mmoles, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se agitó con el baño de enfriamiento durante 1 h y después se paralizó con 50 ml de agua. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera y se concentró. El bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 50 g, se eluyó con hexano y acetato de etilo (9:1, 500 ml) para dar 2,1 g de compuesto **S2-7-2** como un sólido amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,40 (m, 2 H), 7,34-7,24 (m, 3 H), 6,91-6,84 (m, 1 H), 6,06-6,02 (m, 1 H), 5,29 (s, 2 H), 4,05 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 3,00-2,94 (m, 2 H), 2,82-2,72 (m, 3 H), 2,60-2,54 (m, 2 H), 0,77 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  509,3 (M+H).

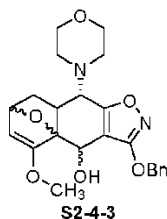


20 El compuesto **S2-1** (10 g, 43,3 mmoles, 1,0 eq.) y trietilamina (7,85 ml, 56,3 mmoles, 1,3 eq.) se mezclaron en 150 ml de diclorometano. La disolución se enfrió hasta por debajo de  $-20^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota  $\text{MsCl}$  puro (3,85 ml, 49,8 mmoles, 1,15 eq.) a la mezcla de reacción, manteniendo la temperatura por debajo de  $-20^\circ\text{C}$ . Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción was further se enfrió hasta  $-28^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota morfolina (22,7 ml, 259,8 mmoles, 6,0 eq.), manteniendo la temperatura por debajo de  $-25^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta  $5^\circ\text{C}$  a lo largo de un período de 5 h. Se añadió agua (150 ml) para paralizar la reacción. La capa orgánica se separó y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 200 ml de tolueno, se lavó con agua (100 ml x 2) y salmuera (100 ml), y se concentró nuevamente hasta sequedad. El bruto se cargó en una columna de gel de sílice de 80 g y se eluyó con hexano y acetato de etilo (2:1 hasta 3:2). Las fracciones que contienen el producto se combinaron y después se concentraron hasta 200 ml. Después de que la disolución se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$ , se añadió  $\text{HCl}$  1 N (60 ml). Las dos capas se separaron. A la capa acuosa se añadió MTBE (300 ml) y  $\text{NaOH}$  2 N (40 ml) mientras se enfriaba con un baño de hielo/agua. La capa orgánica se separó y se concentró hasta sequedad para dar 8,9 g de producto **S2-2-3**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,32 (m, 5 H), 5,95-5,85 (m, 1 H), 5,81 (s, 1 H), 5,35-5,29 (m, 2 H), 5,23 (s, 2 H), 3,98 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 3,69 (t,  $J = 4,6$  Hz, 4 H), 2,55-2,41 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  301,1 (M+H).

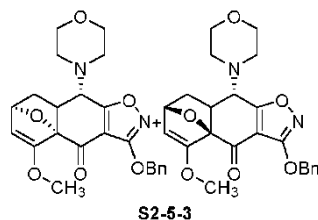


35

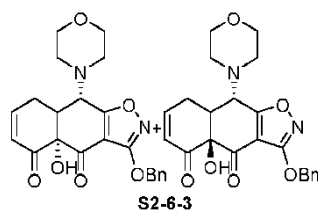
El compuesto **S2-2-3** (8,9 g, 29,6 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en 150 ml de THF. La disolución se enfrió hasta -102°C usando un baño de nitrógeno líquido/etanol. Se añadió lentamente *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 15,4 ml, 38,48 mmoles, 1,3 eq.), manteniendo la temperatura por debajo de -98°C. La mezcla de reacción se agitó a -102°C hasta -80°C durante 1 h. Se añadió MgBr<sub>2</sub> sólido-Et<sub>2</sub>O (9,94 g, 35,52 mmoles, 1,2 eq.) vía un embudo de adición de sólidos a lo largo de un período de 10 min., manteniendo la temperatura por debajo de -70°C. La suspensión resultante se agitó a -70°C durante 30 min. A la misma temperatura, se añadió 3-metoxi-2-furaldehído sólido (4,48 g, 38,48 mmoles, 1,3 eq.). La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta -20°C a lo largo de un período de 1,5 h y después se paralizó con 80 ml de NH<sub>4</sub>Cl saturado. La capa orgánica se separó y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 200 ml de acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, y se concentró nuevamente hasta sequedad. El bruto se purificó mediante columna de gel de sílice (300 g), eluyendo con hexano y acetato de etilo (4:1 hasta 3:1), para dar 4,84 g de compuesto **S2-3-3** como una mezcla de los 2 diastereómeros 1 hasta 1: MS (ESI) *m/z* 427,2 (M+H).



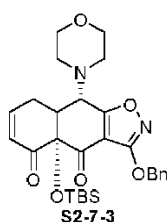
El compuesto **S2-3-3** (4,84 g, 11,4 mmoles), diisopropiletilamina (4,5 ml, 25,8 mmoles) y BHT (10 mg) se mezclaron en 150 ml de 2-propanol. La mezcla de reacción se puso a reflujo durante 1 semana. La mezcla se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, eluyendo con hexano y acetona (4:1 hasta 2:1), para dar 0,93 g producto **S2-4-3** como una mezcla de 4 diastereómeros: MS (ESI) *m/z* 427,2 (M+H).



El compuesto **S2-4-3** (0,9 g, 2,11 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en 4 ml de diclorometano. A la disolución se añadió trietilamina (1,2 ml, 8,44 mmoles, 4,0 eq.). La disolución se enfrió con un baño de hielo/agua. Una mezcla de complejo de trióxido de azufre-piridina (705 mg, 4,43 mmoles, 2,1 eq.) en DMSO (2,33 ml) se añadió a temperatura por debajo de 5°C. El baño de agua se retiró, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se enfrió con un baño de enfriamiento de hielo/agua y se paralizó con 20 ml de agua. La capa orgánica se separó y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 100 ml de acetato de etilo, se lavó con agua (25 ml x 3) y salmuera (25 ml) y se concentró hasta sequedad. El residuo se disolvió en 20 ml de tolueno y después se evaporó hasta sequedad para dar 0,86 g el producto bruto **s2-5-3** como una mezcla de 2 diastereómeros: MS (ESI) *m/z* 425,2 (M+H).

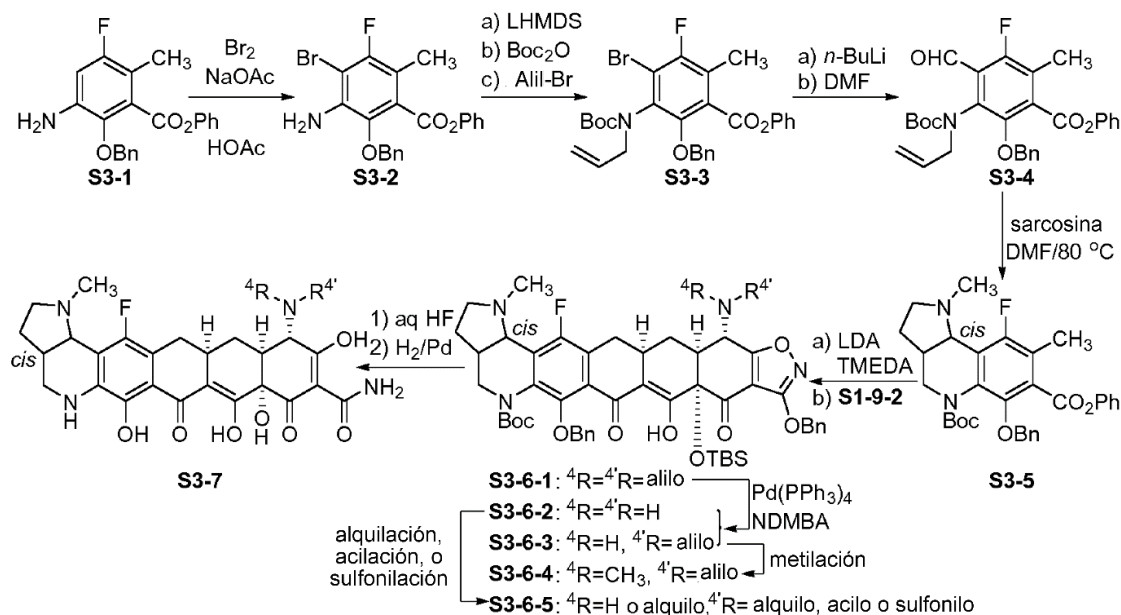


El compuesto **S2-5-3** (0,86 g, 2 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en 12 ml de diclorometano. La disolución se enfrió hasta -17°C. A la disolución se añadió BCl<sub>3</sub> (1 M, 3 ml, 3 mmoles, 1,5 eq.), por debajo de -15°C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a -16°C hasta -13°C durante 30 min. Se añadió K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> acuoso al 15% para paralizar la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con 100 ml de diclorometano, se lavó con agua (30 ml x 3) y salmuera. Tras concentrar hasta sequedad, se obtuvieron 0,83 g del producto bruto **S2-6-3**: MS (ESI) *m/z* 411,2 (M+H).



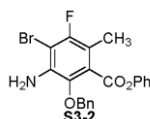
5 El compuesto **S2-6-3** (0,83 g, 3 mmoles, 1,0 eq.) se disolvió en 10 ml de diclorometano. A esta disolución se añadió 2,6-lutidina (0,46 ml, 4 mmoles, 2,0 eq.). Después de que la disolución se enfrió con un baño de hielo/agua, se añadió TBSOTf (0,69 ml, 3 mmoles, 1,5 eq.). Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1,5 h. Se añadió agua (10 ml) para paralizar la reacción. La mezcla se extrajo con 100 ml de tolueno. Los orgánicos se lavaron con agua (20 ml x 3) y salmuera (20 ml), y se concentraron. El bruto se purificó mediante una columna de gel de sílice (20 g), eluyendo con tolueno seguido de diclorometano y acetona (9:1), para dar 0,66 g de producto **S2-7-3** como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,28 (m, 3 H), 6,92-6,86 (m, 1 H), 6,06 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 2,8 Hz, 2 H), 3,71 (d, J = 11 Hz, 1 H), 2,98-2,92 (m, 2 H), 2,86-2,74 (m, 3 H), 2,56-2,50 (m, 2), 0,78 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 525,2 (M+H).

Esquema 3



10

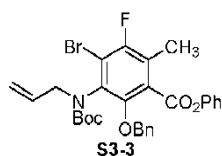
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 3.



15

20

A una disolución de anilina **S3-1** (15,0 g, 42,69 mmoles, 1 eq., preparada según los procedimientos de la bibliografía, incluyendo J. Med. Chem., 2012, 55, 606-622) y NaOAc (10,5 g, 128,07 mmoles, 3 eq.) en HOAc (100 ml) se añadió una disolución de Br<sub>2</sub> (2,20 ml, 42,69 mmoles, 1 eq.) en HOAc (10 ml) gota a gota vía una jeringuilla a 17→19°C, mientras se enfriaba en un baño de agua fría. Tras agitar a 20°C durante 20 min., se añadió más Br<sub>2</sub> (66 µl) en HOAc (1 ml). Tras agitar durante 5 min., la reacción se vertió en hielo/agua. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (600 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> al 10%, agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 5%→6% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S3-2** como un aceite espeso amarillo pálido (15,59 g, 85%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,35 (m, 7 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,15-7,13 (m, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 4,27 (br s, 2 H), 2,32 (d, J = 2,4 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z 429,94, 431,92 (M+H).

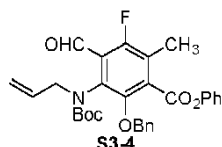


25

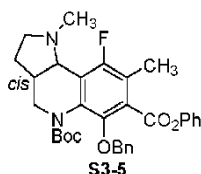
30

A una disolución de anilina **S3-2** (908 mg, 2,11 mmoles, 1 eq.) en THF anhidro (8 ml) se añadió una disolución de LHMDS en THF (4,43 ml, 1,0 M, 4,43 mmoles, 2,1 eq.) a por debajo de -70°C durante 7 min. La disolución de la reacción resultante se agitó a -78°C durante 15 min. Una disolución de Boc<sub>2</sub>O (484 mg, 2,22 mmoles, 1,05 eq.) en THF (1 ml) se añadió a por debajo de -71°C. La reacción se agitó a -78°C durante 30 min., y después el hielo seco se retiró del baño frío. La reacción se calentó después hasta -50°C, y se añadió bromuro de alilo (0,201 ml, 2,32 mmoles, 1,1 eq.). La reacción se calentó hasta rt en 20 min., después se calentó a 50°C durante 3 h. Se añadió más

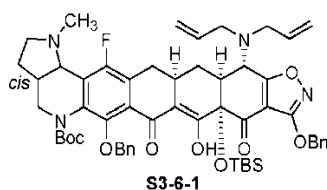
bromuro de alilo (0,201 ml, 2,32 mmoles, 1,1 eq.). La reacción resultante se calentó a 50°C durante 2 h, y después se enfrió hasta rt. La reacción se diluyó con EtOAc (40 ml), se lavó con NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (2×30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 2%→5% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S3-3** (1,06 g, 88%, rotámeros ~3:1): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,34 (m, 7 H), 7,29-7,25 (m, 1 H), 7,04-7,00 (m, 2 H), 6,00-5,90 (m, 1 H), 5,09-5,04 (m, 1 H), 5,03-5,00 (m, 2,25 H), 4,92 (d, *J* = 10,4 Hz, 0,75 H), 4,50 (dd, *J* = 6,1, 14,6 Hz, 0,75 H), 4,24 (dd, *J* = 6,1, 15,3 Hz, 0,25 H), 4,04-3,97 (m, 1 H), 2,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 2,25 H), 2,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 0,75 H), 1,54 (s, 2,25 H), 1,44 (s, 6,75 H); MS (ESI) *m/z* 591,99, 593,98 (M+Na).



A una disolución de bromuro de **S3-3** (1,06 g, 1,86 mmoles, 1 eq.) en THF anhidro (30 ml) se añadió una disolución de *n*BuLi en hexanos (1,16 ml, 1,6 M, 1,86 mmoles, 1,0 eq.) gota a gota a por debajo de -100°C. Tras agitar durante 3 min., se añadió una disolución de DMF (0,215 ml, 2,79 mmoles, 1,5 eq.) en THF (1 ml) a por debajo de -100°C. La disolución de la reacción resultante se dejó calentar entonces hasta -78°C y se agitó a esa temperatura durante 35 min. Después se añadió NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se dejó calentar hasta rt y se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 3%→12% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S3-4** (0,91 g, 94%, rotámeros ~2:1): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,22 (s, 1 H), 7,38-7,33 (m, 7 H), 7,28-7,24 (m, 1 H), 7,02-6,99 (m, 2 H), 5,93-5,79 (m, 1 H), 5,04-4,96 (m, 3,35 H), 4,89 (d, *J* = 9,8 Hz, 0,65 H), 4,64 (dd, *J* = 5,5, 14,6 Hz, 0,65 H), 4,32 (dd, *J* = 5,5, 14,6 Hz, 0,35 H), 3,97 (dd, *J* = 7,9, 14,6 Hz, 0,35 H), 3,90 (dd, *J* = 8,5, 14,6 Hz, 0,65 H), 2,40 (d, *J* = 1,8 Hz, 2 H), 2,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 1,51 (s, 3 H), 1,36 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 542,11 (M+Na).

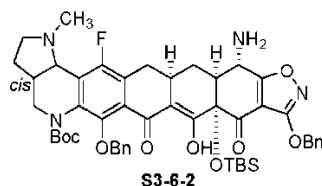


A una mezcla de compuesto **S3-4** (4,52 g, 8,71 mmoles, 1 eq.) y sarcosina (1,16 g, 13,06 mmoles, 1,5 eq.) se añadió DMF (72 ml) en nitrógeno. La mezcla de reacción resultante se agitó a 80°C durante 1 h 30 min., y se enfrió hasta rt. La mezcla de reacción resultante se repartió entonces entre EtOAc (500 ml) y agua (720 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con agua (2×500 ml), salmuera (250 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 10%→60% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S3-5** como un sólido blanco (4,68 g, 98%). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,28 (m, 7 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,06-7,04 (m, 2 H), 4,96-4,84 (m, 2 H), 4,25 (br s, 1 H), 3,60 (br s, 1 H), 2,98 (br t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 2,78-2,64 (m, 2 H), 2,35 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 2,26 (br s, 4 H), 2,17-2,02 (m, 2 H), 1,32 (br s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 547,14 (M+H).

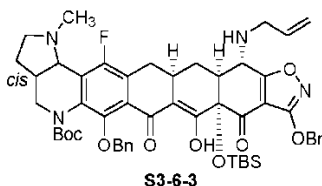


Procedimiento General A (anulación de Michael-Dieckmann). Se añadió *n*-BuLi (170 μl, 1,6 M en hexanos, 0,272 mmoles, 1,4 eq.) gota a gota a una disolución de diisopropilamina (41 μl, 0,291 mmoles, 1,5 eq.) en THF (1 ml) a -50°C. La mezcla de reacción se calentó hasta -20°C y se volvió a enfriar hasta por debajo de -70°C. Se añadió TMEDA (44 μl, 0,291 mmoles, 1,5 eq.). La disolución de la reacción se agitó a -78°C durante 5 min. Una disolución del compuesto racémico **S3-5** (106 mg, 0,194 mmoles, 1 eq.) en THF (1 ml) se añadió gota a gota vía una cánula a por debajo de -72°C. La disolución naranja-roja resultante se agitó a -78°C durante 30 min., y se enfrió hasta -100°C usando un baño de EtOH/ N<sub>2</sub> líquido. Una disolución de enona **S1-9-2** (104 mg, 0,194 mmoles, 1 eq.) en THF (1 ml) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se dejó calentar gradualmente, y después se añadió LHMDs (194 μl, 1,0 M en THF, 0,194 mmoles, 1 eq.) a ~-90°C. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta -10°C. Se añadió una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (20 ml) a la reacción. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→50% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S3-6-1** como un sólido amarillo (179 mg, 94%, diastereómeros ~1:1 más rotámeros para cada diastereómero): MS (ESI) *m/z* 987,52 (M+H).

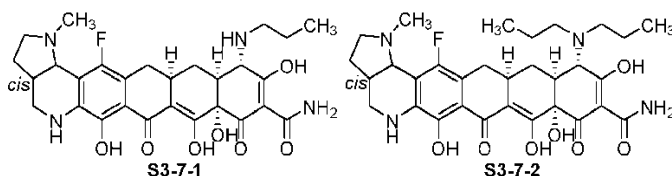




Procedimiento General **B** (desalilación). A una mezcla de compuesto **S3-6-1** (234 mg, 0,237 mmoles, 1 eq.), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (370 mg, 2,37 mmoles, 10 eq.) y Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (14 mg, 0,024 mmoles, 0,1 eq.) se añadió DCM (5 ml) en nitrógeno. La disolución de la reacción resultante se agitó a rt toda la noche. La mezcla de reacción se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (efervescente). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 10 min., y se extrajo con diclorometano (3×10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 20%→100% de EtOAc/hexanos, para producir el producto deseado **S3-6-2** (159 mg, 74%, diastereómeros ~1:1 más rotámeros para cada diastereómero) como un sólido amarillo: MS (ESI) *m/z* 907,51 (M+H).



El compuesto **S3-6-3** también se aisló con 15% de rendimiento junto con el compuesto **S3-6-2** (41% de rendimiento) y material de partida (18% recuperado) usando el procedimiento general **B** cuando se usaron solamente la mitad de los reactivos. **S3-6-3**: MS (ESI) *m/z* 947,49 (M+H).



Procedimiento General **C** (desililación e hidrogenación con HF). Se añadió HF acuoso (48-50%, 0,5 ml) a una disolución del compuesto **S3-6-1** (27 mg, 0,028 mmoles, 1 eq.) en dioxano (0,5 ml) en una vasija de reacción de polipropileno a rt. La mezcla se agitó vigorosamente a rt toda la noche y se vertió lentamente en NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (15 ml) (efervescencia vigorosa). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional (MS (ESI) *m/z* 773,35 (M+H)).

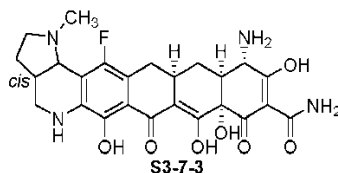
Se añadió Pd-C (10% en peso, 10 mg) en una porción en una disolución del producto bruto anterior en una mezcla de CH<sub>3</sub>OH (1 ml) y HCl/agua (1 N, 84 μl, 0,084 mmoles, 3 eq.) a rt. La vasija de reacción se cerró herméticamente y se purgó con hidrógeno evacuando brevemente el matraz, seguido de inundación con gas hidrógeno (1 atm). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) a rt durante 40 min., y se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña. La torta se lavó con MeOH. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-γ 100A [10 μm, 150 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→35% de B en A durante 20 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto **S3-7-1** (6,63 mg) y el compuesto **S3-7-2** (3,33 mg). Los dos diastereómeros del compuesto **S3-7-1** se separaron mediante una segunda purificación por HPLC (5→30% de B en A durante 20 min). El diastereómero que eluye antes es **S3-7-1-A**, y el que eluye después es **S3-7-1-B**.

**S3-7-1-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 4,76 (d, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd, *J* = 5,5, 13,3 Hz, 1 H), 3,35-3,17 (m, 3 H), 3,12-3,04 (m, 5 H), 2,99-2,93 (m, 1 H), 2,84 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,57-2,47 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,83-1,72 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,03 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,28 (M+H).

**S3-7-1-B**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 4,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,45 (dd, *J* = 5,5, 13,3 Hz, 1 H), 3,36-3,19 (m, 3 H), 3,12-3,04 (m, 5 H), 3,00-2,93 (m, 1 H), 2,86 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,23-2,14 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 1 H), 1,82-1,72 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 1 H), 1,02 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 557,28 (M+H).

**S3-7-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro, mezcla de diastereómeros) δ 4,76 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 1 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,53-3,17 (m, 5 H), 3,14-2,93 (m, 8 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,25-2,15

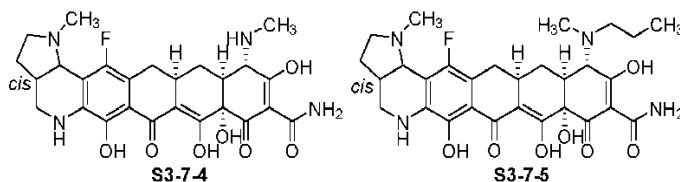
(m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,89-1,76 (m, 4 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,02 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3 H), 0,99 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  599,37 (M+H).



El compuesto **S3-7-3** se preparó a partir del compuesto **S3-6-2** usando el procedimiento general **C**.

5 **S3-7-3-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J = 5,5, 12,8$  Hz, 1 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 3,13-3,02 (m, 5 H), 2,97-2,87 (m, 1 H), 2,80-2,71 (m, 1 H), 2,65-2,62 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 1 H), 2,26-2,19 (m, 2 H), 2,08-2,03 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  515,25 (M+H).

10 **S3-7-3-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,45 (dd,  $J = 5,5, 13,3$  Hz, 1 H), 3,37-3,29 (m, 1 H), 3,12-3,02 (m, 5 H), 2,98-2,91 (m, 1 H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,65-2,62 (m, 1 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 2 H), 2,07-2,00 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  515,25 (M+H).



15 Procedimiento General **D-1** (alquilación reductora). A una disolución del compuesto **S3-6-3** (22 mg, 0,023 mmoles, 1 eq.) en DCM (1 ml) se añadió una disolución de HCHO en agua (37% en peso, 5,2  $\mu\text{l}$ , 0,070 mmoles, 3 eq.), HOAc (2,6  $\mu\text{l}$ , 0,046 mmoles, 2 eq.) y posteriormente triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0,046 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt toda la noche. Se añadieron más HCHO en agua (37% en peso, 5,2  $\mu\text{l}$ , 0,070 mmoles, 3 eq.), HOAc (2,6  $\mu\text{l}$ , 0,046 mmoles, 2 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (10 mg, 0,046 mmoles, 2 eq.). La mezcla resultante se agitó adicionalmente a rt durante 6 h, y se paralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado y disolución amortiguadora de fosfato potásico (pH = 7). La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 $\times$ 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para dar el producto de alquilación reductora bruto **S3-6-4**: MS (ESI)  $m/z$  961,52 (M+H).

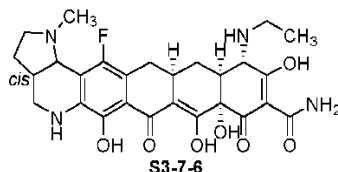
20

25 El producto de alquilación reductora bruto **S3-6-4** se sometió al procedimiento general C para desililación e hidrogenación con HF para producir el compuesto deseado **S3-7-4-A** (3,50 mg, 24% a lo largo de 3 etapas), **S3-7-4-B** (2,59 mg, 18% a lo largo de 3 etapas) y **S3-7-5** (2,12 mg, 14% a lo largo de 3 etapas, una mezcla de diastereómeros).

30 **S3-7-4-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J = 6,4, 12,8$  Hz, 1 H), 3,35-3,31 (m, 1 H), 3,11-3,04 (m, 5 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,82-2,72 (m, 2 H), 2,57-2,50 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 2 H), 2,08-2,01 (m, 1 H), 1,59-1,49 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  529,29 (M+H).

**S3-7-4-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,80 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,45 (dd,  $J = 5,0, 12,8$  Hz, 1 H), 3,35-3,30 (m, 1 H), 3,12-3,03 (m, 5 H), 3,01-2,94 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,81 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 2,76-2,71 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,22-2,15 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 1 H), 1,59-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  529,29 (M+H).

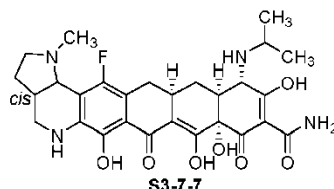
35 **S3-7-5**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, mezcla de diastereómeros)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,20 (s, 0,5 H), 4,11 (s, 0,5 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,48-3,43 (m, 1 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 3,13-2,91 (m, 11 H), 2,79-2,71 (m, 1 H), 2,56-2,50 (m, 1 H), 2,26-2,16 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,89-1,76 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,05-0,99 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  571,33 (M+H).



40 El compuesto **S3-7-6** se preparó a partir del compuesto **S3-6-2** usando el procedimiento general **D-1** (con acetaldehído) y **C**.

**S3-7-6-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,47-3,40 (m, 2 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 3,12-3,04 (m, 5 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,83 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,55-2,49 (m, 1 H), 2,24-2,17 (m, 2 H), 2,07-2,00 (m, 1 H), 1,58-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  543,26 (M+H).

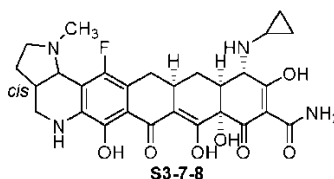
5 **S3-7-6-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,48-3,41 (m, 2 H), 3,36-3,29 (m, 2 H), 3,13-3,04 (m, 5 H), 3,00-2,92 (m, 1 H), 2,84 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,48 (m, 1 H), 2,22-2,15 (m, 2 H), 2,07-0,99 (m, 1 H), 1,59-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  543,26 (M+H).



10 El compuesto **S3-7-7** se preparó a partir del compuesto **S3-6-2** usando el procedimiento general **D-1** (con acetona) y **C**. Los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC.

15 **S3-7-7-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 3,86-3,71 (m, 2 H), 3,45 (dd,  $J = 5,5, 12,8$  Hz, 1 H), 3,38-3,29 (m, 1 H), 3,13-3,02 (m, 5 H), 2,96-2,92 (m, 1 H), 2,82 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 2 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,61-1,51 (m, 1 H), 1,42 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3 H), 1,38 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  557,27 (M+H).

**S3-7-7-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 3,95 (s, 1 H), 3,86-3,71 (m, 2 H), 3,45 (dd,  $J = 5,5, 12,8$  Hz, 1 H), 3,35-3,29 (m, 1 H), 3,12-2,92 (m, 6 H), 2,83 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,26-2,15 (m, 2 H), 2,07-1,99 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,43 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3 H), 1,39 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  557,27 (M+H).



20 Procedimiento General **D-2** (ciclopropilación). A una disolución del compuesto **S3-6-2** (20 mg, 0,022 mmoles, 1 eq.) en MeOH (1 ml) se añadieron tamices moleculares 4Å, HOAc (7,6  $\mu\text{l}$ , 0,132 mmoles, 6 eq.), [(1-etoxiciclopropil)oxi]trimetilsilano (26,4  $\mu\text{l}$ , 0,132 mmoles, 6 eq.), y posteriormente cianoborohidruro de sodio (5,6 mg, 0,088 mmoles, 4 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a 55°C toda la noche. La mezcla resultante se enfrió hasta rt, y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La torta se lavó con DCM. El filtrado se lavó con una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso saturado y disolución amortiguadora de fosfato potásico (pH = 7). La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ , 19  $\times$  50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); gradiente: 20 $\rightarrow$ 100% de B en A durante 13 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el producto deseado (7,8 mg, 37%). MS (ESI)  $m/z$  947,53 (M+H).

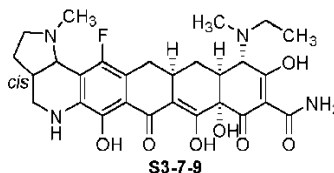
25

30

El producto anterior se sometió al procedimiento general C para desililación e hidrogenación con HF para producir el compuesto deseado **S3-7-8**.

35 **S3-7-8-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J = 5,0, 10,3$  Hz, 1 H), 3,38-3,29 (m, 1 H), 3,12-2,95 (m, 8 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,61-1,51 (m, 1 H), 1,10-0,95 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  555,26 (M+H).

40 **S3-7-8-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,98 (s, 1 H), 3,77-3,70 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J = 6,6, 13,3$  Hz, 1 H), 3,35-3,24 (m, 1 H), 3,11-2,95 (m, 8 H), 2,76-2,69 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,25-2,15 (m, 2 H), 2,06-1,98 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,08-0,93 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  555,26 (M+H).

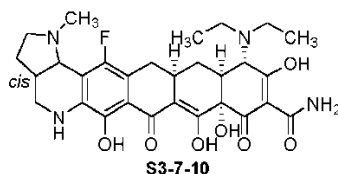


## ES 2 712 476 T3

El compuesto **S3-7-9** se preparó a partir del compuesto **S3-6-2** usando el procedimiento general **D-1** dos veces (con acetaldehído seguido de formaldehído) y el procedimiento general **C**.

**S3-7-9-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,21 (s, 0,5 H), 4,12 (s, 0,5 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,12-2,90 (m, 10 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,57-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 2 H), 2,09-2,01 (m, 1 H), 1,68-1,54 (m, 1 H), 1,43-1,34 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  557,31 (M+H).

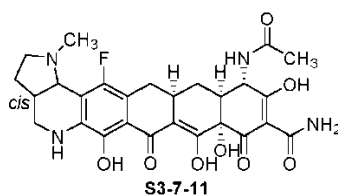
**S3-7-9-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,21 (s, 0,5 H), 4,12 (s, 0,5 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,52-3,43 (m, 2 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,13-2,94 (m, 10 H), 2,78-2,70 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,25-2,16 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  557,31 (M+H).



El compuesto **S3-7-10** se preparó a partir del compuesto **S3-6-2** usando el procedimiento general **D** (con acetaldehído en exceso) y **C**.

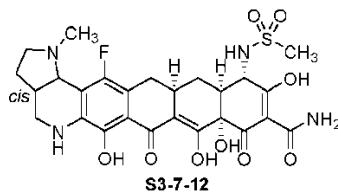
**S3-7-10-A:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 3,78-3,71 (m, 1 H), 3,61-3,54 (m, 1 H), 3,48-3,42 (m, 3 H), 3,34-3,30 (m, 1 H), 3,14-2,96 (m, 7 H), 2,92 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,25-2,18 (m, 2 H), 2,08-1,99 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,40 (t,  $J = 6,9$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  571,31 (M+H).

**S3-7-10-B:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  4,76 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 4,24 (s, 1 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,62-3,57 (m, 1 H), 3,50-3,43 (m, 3 H), 3,34-3,30 (m, 1 H), 3,12-2,98 (m, 7 H), 2,92 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,58-2,49 (m, 1 H), 2,22-2,16 (m, 2 H), 2,06-1,99 (m, 2 H), 1,66-1,56 (m, 1 H), 1,41 (t,  $J = 7,3$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  571,31 (M+H).



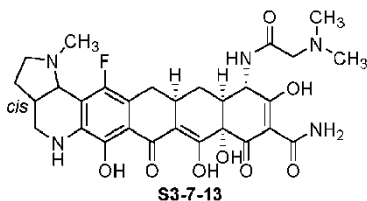
A una disolución del compuesto **S3-6-2** (21 mg, 0,023 mmoles, 1 eq.) y  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (11,9  $\mu\text{l}$ , 0,069 mmoles, 3 eq.) en DCM (1 ml) se añadió cloruro de acetilo (2,5  $\mu\text{l}$ , 0,035 mmoles, 1,5 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 25 min. Se añadió disolución amortiguadora de fosfato potásico (pH = 7). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 $\times$ 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró. La LC-MS mostró una mezcla del producto deseado y del subproducto de disacilación. El residuo se disolvió en MeOH (0,5 ml). Se añadió carbonato de potasio (6,4 mg, 0,46 mmoles, 2 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 45 min. y se paralizó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y disolución amortiguadora de fosfato potásico (pH = 7). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 $\times$ 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró.

El producto bruto anterior, MS (ESI)  $m/z$  949,56 (M+H), se sometió al procedimiento general **C** para desilación e hidrogenación con HF para producir el compuesto deseado **S3-7-11** (3,95 mg, 27% a lo largo de 3 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, mezcla de diastereómeros)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,70-4,65 (m, 1 H), 3,77-3,70 (m, 1 H), 3,46-3,41 (m, 1 H), 3,35-3,29 (m, 2 H), 3,12-3,00 (m, 5 H), 2,96-2,89 (m, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,54-2,46 (m, 1 H), 2,41-2,33 (m, 2 H), 2,07-2,04 (m, 4 H), 1,60-1,54 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  557,26 (M+H).



A una disolución del compuesto **S3-6-2** (21 mg, 0,023 mmoles, 1 eq.) y  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (11,9  $\mu\text{l}$ , 0,069 mmoles, 3 eq.) en DCM (1 ml) se añadió anhídrido metanosulfónico (6 mg, 0,035 mmoles, 1,5 eq.) a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0°C durante 1 h y 35 min. y después a rt toda la noche. Se añadieron más  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (11,9  $\mu\text{l}$ , 0,069 mmoles, 3 eq.) y anhídrido metanosulfónico (6 mg, 0,035 mmoles, 1,5 eq.) a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a esa temperatura durante 1 h. Se añadieron  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado y disolución amortiguadora

- de fosfato potásico (pH = 7). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir el producto bruto: MS (ESI)  $m/z$  985,52 (M+H). Este producto bruto se sometió al procedimiento general **C** para desililación e hidrogenación con HF para producir el compuesto deseado **S3-7-12** (3,39 mg, 22% a lo largo de 3 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, mezcla de diastereómeros)  $\delta$  4,77-4,75 (m, 1 H), 4,08 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1 H), 3,76-3,70 (m, 1 H), 3,44 (d,  $J = 5,5, 13,3$  Hz, 1 H), 3,33-3,29 (m, 1 H), 3,18-3,01 (m, 8 H), 2,96-2,92 (m, 1 H), 2,78-2,72 (m, 1 H), 2,53-2,38 (m, 3 H), 2,29-2,23 (m, 1 H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 1,70-1,62 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  593,17 (M+H).

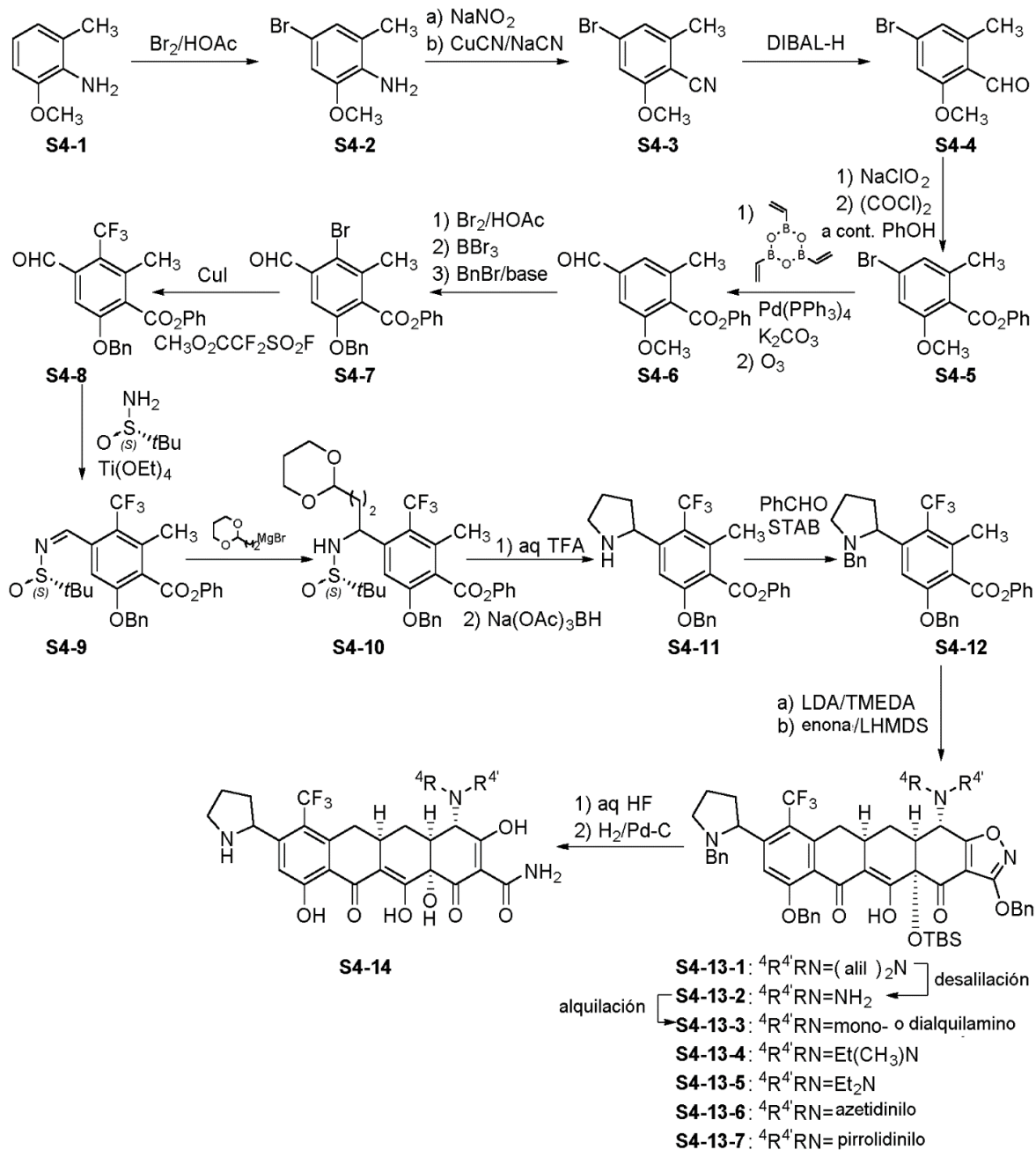


- A una disolución del compuesto **S3-6-2** (30 mg, 0,033 mmoles, 1 eq.) y  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (40  $\mu\text{l}$ , 0,23 mmoles, 7 eq.) en DCM (1,5 ml) se añadió hidrocloreuro de cloruro de dimetilaminoacetilo (26 mg, 0,165 mmoles, 5 eq.) a rt. La mezcla de reacción resultante se agitó a rt toda la noche. Se añadió disolución amortiguadora de fosfato potásico (pH = 7). La mezcla resultante se extrajo con DCM (3×10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró para producir el producto bruto: MS (ESI)  $m/z$  992,59 (M+H).

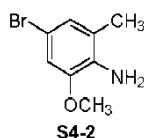
- Procedimiento General **E** (desprotección global). A una disolución del producto bruto anterior en DCM (0,2 ml) se añadió sulfuro de dimetilo (7,3  $\mu\text{l}$ , 0,099 mmoles, 3 eq.) a 0°C, seguido de ácido metanosulfónico (0,1 ml). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 2 h, y el DCM se evaporó mediante soplado de nitrógeno a la reacción con agitación. Después se añadieron DCM (50  $\mu\text{l}$ ) y sulfuro de dimetilo (10  $\mu\text{l}$ ), y la disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 3 días. El disolvente se evaporó de nuevo, y el residuo se diluyó con HCl 0,05 N en disolución acuosa. La disolución resultante se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerex 10  $\mu$  RP- $\gamma$  100A [10  $\mu\text{m}$ , 150 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→30% de B en A durante 20 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto **S3-7-13-A** (3,25 mg, 15% a lo largo de 2 etapas) como el diastereómero que eluye más rápido, y el compuesto **S3-7-13-B** (8,02 mg, 36% a lo largo de 2 etapas) como el diastereómero que eluye más tarde.

- S3-7-13-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, rotámeros)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,71-4,70 (m, 1 H), 4,08, 4,03 (ABq,  $J = 15,6$  Hz, 2 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J = 5,4, 12,9$  Hz, 1 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 3,09-3,04 (m, 5 H), 2,99-2,90 (m, 7 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,57-2,47 (m, 2 H), 2,39-2,32 (m, 2 H), 2,08-2,00 (m, 1 H), 1,64-1,56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  600,31 (M+H).
- S3-7-13-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, rotámeros)  $\delta$  4,77-4,76 (m, 1 H), 4,72-4,71 (m, 1 H), 4,14-4,03 (m, 2 H), 3,78-3,72 (m, 1 H), 3,44 (dd,  $J = 5,0, 12,8$  Hz, 1 H), 3,36-3,29 (m, 1 H), 3,14-2,91 (m, 12 H), 2,79-2,72 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 2 H), 2,36-2,34 (m, 2 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,64-1,56 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  600,31 (M+H).

## Esquema 4



Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 4.

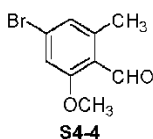


5

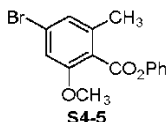
A una disolución enfriada con hielo de 2-metoxi-6-metilanilina (**S4-1**, 25,12 g, 183,10 mmoles, 1 eq.) en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (79 ml) y  $\text{HOAc}$  (25 ml) se añadió una disolución de bromo (9,41 ml, 183,10 mmoles, 1 eq.) en  $\text{HOAc}$  (79 ml) gota a gota *via* un embudo de adición. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta *rt* y se agitó durante 2 h tras terminar la adición. Se añadió  $\text{EtOAc}$  (150 ml), yel sólido se recogió mediante filtración y se lavó con más  $\text{EtOAc}$ , produciendo 37,20 g de compuesto **S4-2** como un sólido blanquecino (sal de  $\text{HBr}$ ).



Se suspendió 4-bromo-2-metoxi-6-metilanilina (**S4-2**, sal de HBr, 20,00 g, 92,70 mmoles, 1 eq.) en HCl acuoso concentrado (22 ml) y hielo picado (76 g) enfriado en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución de NaNO<sub>2</sub> (6,52 g, 94,60 mmoles, 1,02 eq.) en H<sub>2</sub>O (22 ml). La mezcla resultante se agitó a 0°C durante 30 min. y se neutralizó con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso. Una suspensión de CuCN (10,40 g, 115,90 mmoles, 1,25 eq.) en H<sub>2</sub>O (44 ml) se mezcló con una disolución de NaCN (14,40 g, 294,80 mmoles, 3,18 eq.) en 22 ml de H<sub>2</sub>O y se enfrió en un baño de hielo. La mezcla de sal de diazonio inicial se añadió entonces a la mezcla de CuCN y NaCN con agitación vigorosa, mientras se mantiene la temperatura a 0°C (también se añadió tolueno (180 ml) en porciones durante la adición). La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, a rt durante 2 h, y a 50°C durante otra 1 h. Tras enfriar a rt, las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron. El residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice, se lavó con tolueno, y se concentró para producir 14,50 g de compuesto **S4-3** como un sólido amarillo claro.

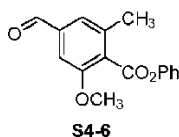


A una disolución de **S4-3** (11,34 g, 50,20 mmoles, 1 eq.) en THF (100 ml) se añadió DIBAL-H 1,5 M en tolueno (40,10 ml, 60,20 mmoles, 1,2 eq.) lentamente a -78°C. La reacción se dejó calentar hasta rt gradualmente y se agitó toda la noche. Después de que se volvió a enfriar hasta 0°C, la reacción se paralizó cuidadosamente mediante HCl acuoso 1 N. La mezcla resultante se agitó a rt durante 1 h y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró para proporcionar el compuesto **S4-4** como un sólido amarillo, que se usó directamente en la etapa siguiente.



A una suspensión de **S4-4** (50,20 mmoles, 1 eq.) en *t*-BuOH (200 ml) se añadió una disolución de NaClO<sub>2</sub> (11,34 g, 100,30 mmoles, 2 eq.) y NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (34,6 g, 250,80 mmoles, 5 eq.) en H<sub>2</sub>O (100 ml) *vía* un embudo de adición. Tras terminar la adición, se añadió 2-metil-2-buteno (42,40 ml, 0,40 moles, 8 eq.). La disolución homogénea resultante se agitó a rt durante 30 min., y los volátiles se eliminaron. El residuo se suspendió en 150 ml de H<sub>2</sub>O. La disolución se acidificó hasta pH = 1 con HCl acuoso 1 N y se extrajo tres veces con *t*-butil metil éter. La disolución orgánica combinada se extrajo tres veces con NaOH acuoso 1 N. La disolución acuosa combinada se acidificó con HCl acuoso 6 N, y se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, y se concentraron para proporcionar 8,64 g del ácido benzoico intermedio (**4-4-a**) como un sólido blanquecino, que se usó directamente en la etapa siguiente.

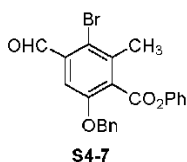
A una disolución del ácido benzoico anterior (8,64 g, 35,20 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (70 ml) se añadió cloruro de oxalilo (3,76 ml, 42,30 mmoles, 1,2 eq.), seguido de un par de gotas de DMF (precaución: desprendimiento de gas). La mezcla se agitó a rt durante 30 min. y los volátiles se evaporaron a presión reducida. El residuo se secó adicionalmente a alto vacío para producir el cloruro de benzoilo bruto. El cloruro de benzoilo bruto se volvió a disolver en diclorometano (70 ml). Se añadieron trietilamina (12,3 ml, 88,10 mmoles, 2,5 eq.), fenol (3,98 g, 42,30 mmoles, 1,2 eq.) y DMAP (0,43 g, 3,52 mmoles, 0,1 eq.). La mezcla se agitó a rt durante 1 h. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en EtOAc, y el precipitado se separó por filtración. La disolución orgánica se lavó entonces con HCl acuoso 1 N (tres veces), H<sub>2</sub>O, NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida dio el compuesto **S4-5** (10,05 g, 89%) como un sólido blanquecino: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41-7,45 (m, 2 H), 7,22-7,27 (m, 3 H), 7,04 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 6,97 (d, *J* = 0,9 Hz, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 2,42 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 319,0 (M-H).



El compuesto **S4-5** (20 g, 62,5 mmoles, 1,0 eq.), complejo 2,4,6-trivinilciclotriboroxano-piridina (7,8 g, 31,25 mmoles, 0,50 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (2,2 g, 1,88 mmoles, 0,030 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (17,25 g, 125 mmoles, 2,0 eq.) se añadieron a una vasija en 1,4 ml de dioxano:H<sub>2</sub>O (3: 1, V:V). La mezcla se burbujeó con N<sub>2</sub> para eliminar el O<sub>2</sub> durante 6 veces. La mezcla se calentó a reflujo durante 19 h. La mezcla se concentró. El residuo se repartió entre EtOAc y agua. La

capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se evaporó hasta sequedad. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (gradiente de éter de petróleo:EtOAc = 200:1 hasta 100:1 hasta 50:1). Esto produjo 14,8 g (88,3%) de compuesto **S4-5-a** como un sólido amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,34 (m, 2 H), 7,27-7,16 (m, 3 H), 6,83-6,76 (m, 2 H), 6,65-6,60 (m, 1 H), 5,72 (d,  $J$  = 17,6 Hz, 1 H), 5,25 (d,  $J$  = 11,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  269,1 (M+H).

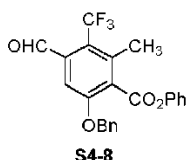
Una corriente de oxígeno enriquecido con ozono se burbujeó a través de una disolución fría (-78°C) del compuesto **S4-5-a** (21 g, 78,3 mmoles, 1,0 eq.) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro hasta que se volvió de color azul claro. La reacción se siguió mediante TLC. La disolución se purgó con argón a -78°C durante 10 min. para eliminar el  $\text{O}_3$  en exceso. Se añadió  $\text{CH}_3\text{SCH}_3$  (50 ml) a la mezcla de reacción y se agitó durante 5 horas desde -78°C hasta 25°C. La reacción se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (gradiente de éter de petróleo:EtOAc = 100:1 hasta 50:1 hasta 30:1) para producir 13 g (61,6%) de compuesto **S4-6** como un sólido amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,97 (s, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,36-7,22 (m, 5 H), 3,92 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  271,1 (M+H).



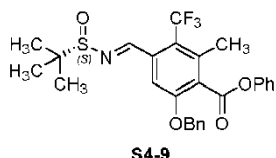
El compuesto **S4-6** (1,8 g, 6,62 mmoles, 1 eq.) se disolvió en HOAc. Se añadió bromo (1,6 ml, 26,5 mmoles, 4 eq.) gota a gota a la disolución. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a rt. La mezcla se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado, salmuera y agua. Los orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentraron hasta sequedad para producir 1,9 g del compuesto de bromo **S4-6-a** como un sólido amarillo claro.

Se añadió  $\text{BBr}_3$  (4,9 g, 1,9 ml, 19,5 mmoles, 1,5 eq.) a una disolución de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml) de **S4-6-a** (3,5 g, 13,0 mmoles, 1,0 eq.) a -78°C. La reacción se agitó desde -78°C hasta 25°C durante 1,5 h, se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron para producir 3,3 g de fenol bruto **S4-6-b**.

Se añadieron  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3,6 g, 26,0 mmoles, 2,0 eq.) y bromuro de bencilo (4,2 g, 26,0 mmoles, 2,0 eq.) a una disolución del compuesto **S4-6-b** (3,3 g, 13,0 mmoles, 1,0 eq.) en DMF (15 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró (lavado con EtOAc). Se añadió agua (150 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró. El compuesto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con (gradiente de éter de petróleo:EtOAc = 100:1 hasta 50:1). Esto dio 3,5 g (61,7% durante 3 etapas) de compuesto **S4-7** como un sólido amarillo claro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,43 (s, 1 H), 7,46-7,30 (m, 9 H), 7,08-7,05 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,52 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  425,1 (M+H).



A una disolución del compuesto **S4-7** (5 g, 11,8 mmoles, 1,0 eq.) en DMF anhidra se añadió  $\text{CH}_3\text{O}_2\text{CCF}_2\text{SO}_2\text{F}$  (11,3 g, 59 mmoles, 5,0 eq.) y  $\text{CuI}$  (4,5 g, 23,6 mmoles, 2,0 eq.). La reacción se calentó hasta 100°C durante 20 h. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc. La disolución se concentró y se extrajo con EtOAc y agua. La capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  y se concentró para dar 7 g del compuesto bruto **S4-8** como un aceite marrón: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,35-10,32 (m, 1 H), 7,40-7,28 (m, 9 H), 7,02-6,83 (m, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,55-2,51 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  415,1 (M+H).

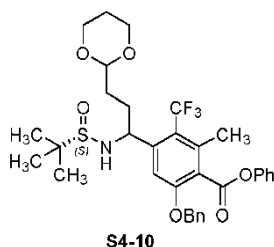


A una disolución de **S4-8** (4,02 g, 9,70 mmoles) en THF (39 ml) se añadió una disolución de  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (grado técnico, ~20% Ti; 20,1 ml, 19,4 mmoles, 2,0 eq.) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ , seguido de (S)-terc-butanosulfonamida (1,76 g, 14,6 mmoles, 1,5 eq.). La disolución amarilla resultante se agitó a rt, y la conversión se siguió mediante LC-MS. Al terminar, la mezcla de reacción se vertió en 80 ml de salmuera mientras se agitaba rápidamente, y la agitación se continuó durante otros 30 min. La suspensión resultante se filtró a través de un tapón de Celite, y la torta del filtro se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de separación en el que la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S4-9** como una espuma blanquecina (4,07 g, 81%): RMN  $^1\text{H}$



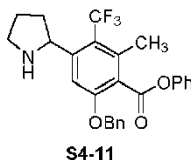
## ES 2 712 476 T3

(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (br. s, 1 H), 7,23-7,45 (m, 9 H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 2,58 (q, *J* = 3,2 Hz, 3 H), 1,24 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 518,5 (M+H).

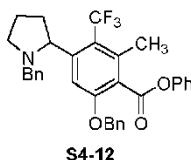


5 Un matraz secado a la llama se cargó con virutas de magnesio (10,94 g, 450 mmoles) y cantidades catalíticas de I<sub>2</sub> (761,4 mg, 3 mmoles), que se calentaron con una pistola de calor bajo N<sub>2</sub> durante 2 min. Una vez que se enfriaron hasta rt, se añadió THF (150 ml). Se añadió una pequeña porción de disolución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano (20,3 ml, 150 mmoles) en THF (50 ml). Después de que la reacción comenzó, se añadió el resto de la disolución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano vía una cánula. La mezcla de reacción se enfrió periódicamente en un baño de agua a rt para prevenir el reflujo. Después de que la adición de la disolución de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano estuvo terminada, la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La disolución se transfirió entonces a una botella cerrada herméticamente segura para eliminar el Mg restante y se almacenó en un refrigerador para uso futuro.

15 A una disolución del compuesto **S4-9** (2,32 g, 4,49 mmoles) en THF (18 ml) se añadió la disolución de Grignard (11,2 ml) preparada anteriormente a -78°C en 10 min. Después de que la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h 30 min., el baño frío se retiró. Cuando la temperatura interna alcanzó -48°C, se añadió NH<sub>4</sub>Cl ac. sat. (30 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para producir el producto bruto como un sólido blanco, que se suspendió en 25 ml de heptano. La mezcla se agitó a rt durante 1 h 30 min., el sólido se recogió mediante filtración y se lavó con una porción pequeña de heptano. El secado posterior a alto vacío proporcionó el compuesto **S4-10** como un sólido blanco (2,70 g, 95%, diastereómero único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,41 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 7,31-7,37 (m, 5 H), 7,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 7,15 (s, 1 H), 7,05 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 4,88 (dd, *J* = 7,8, 11,2 Hz, 1 H), 4,47 (t, *J* = 4,6 Hz, 1 H), 4,04-4,09 (m, 2 H), 3,71-3,75 (m, 3 H), 2,52 (q, *J* = 3,2 Hz, 3 H), 1,98-2,09 (m, 1 H), 1,81-1,90 (m, 2 H), 1,62-1,71 (m, 1 H), 1,47-1,57 (m, 1 H), 1,30 (d, *J* = 11,9 Hz, 1 H), 1,17 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 634,6 (M+H).



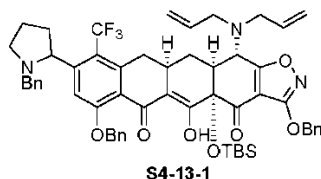
25 El compuesto **S4-10** (2,70 g, 4,26 mmoles) se añadió a la mezcla de TFA - H<sub>2</sub>O (21 ml - 21 ml) enfriada en un baño de hielo. La mezcla resultante se agitó entonces a 6°C, y la conversión se siguió mediante LC-MS. Al terminar, la mezcla de reacción se enfrió hasta -20°C, y se añadió NaBH(OAc)<sub>3</sub>. La temperatura se dejó calentar entonces hasta rt. Después de que la mezcla se agitó a rt durante 1 h, se volvió a enfriar hasta 0°C. El pH de la disolución se ajustó hasta ~8 con KOH ac. al 45%. La disolución acuosa se extrajo con MTBE (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S4-11** como un aceite amarillo claro (1,29 g, 66%, enantiómero A único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1 H), 7,22-7,46 (m, 8 H), 7,08 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 5,22 (ABq, *J* = 11,4, 18,4 Hz, 2 H), 4,64-4,69 (m, 1 H), 3,02-3,16 (m, 2 H), 2,53 (q, *J* = 3,2 Hz, 3 H), 2,21-2,30 (m, 1 H), 1,85 (br s, 1 H), 1,73-1,80 (m, 2 H), 1,44-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 456,5 (M+H).



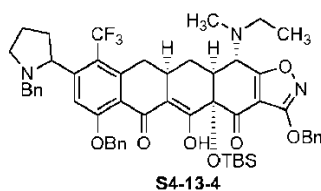
35 A una disolución del compuesto **S4-11** (164 mg, 0,36 mmoles, 1 eq.) en MeCN (1,5 ml) se añadió HOAc (82 μl, 1,44 mmoles, 4,0 eq.) seguido de benzaldehído (109 μl, 1,08 mmoles, 3,0 eq.) y STAB (229 mg, 1,08 mmoles, 3,0 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt toda la noche, y se diluyó con EtOAc. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se separó y se lavó con salmuera. La fase orgánica resultante se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 0%→10% de EtOAc/hexanos, produjo el producto deseado **S4-12** (194 mg, 99%, enantiómero A único) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,90 (s, 1 H), 7,47-7,45 (m, 2 H), 7,40-7,35 (m, 5 H), 7,30-7,24 (m, 6 H), 7,11-7,09 (m, 2 H), 5,25, 5,21 (ABq, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 3,95 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,78 (d, *J* = 13,4

## ES 2 712 476 T3

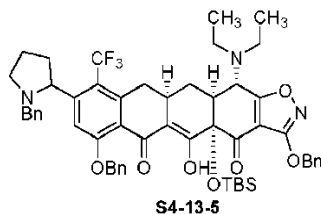
Hz, 1 H), 3,19-3,13 (m, 2 H), 2,57 (q,  $J = 1,8$  Hz, 3 H), 2,35-2,26 (m, 2 H), 1,84-1,78 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  546,30 (M+H).



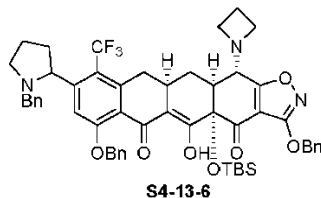
- 5 El compuesto **S4-13-1** se preparó con 98% de rendimiento a partir de **S4-12** (enantiómero A único) y *N*-dialilenoa **S1-9-2** usando el procedimiento general **A**. **S4-13-1** (diastereómero A único, sólido amarillo claro): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,76 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,53-7,48 (m, 4 H), 7,42-7,34 (m, 5 H), 7,31-7,19 (m, 6 H), 5,88-5,78 (m, 2 H), 5,39 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 5,24 (d,  $J = 17,7$  Hz, 2 H), 5,15 (d,  $J = 9,8$  Hz, 2 H), 4,13 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,84 (t,  $J = 8,4$  Hz, 1 H), 3,65 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,36 (br d,  $J = 11,0$  Hz, 2 H), 3,28-3,10 (m, 5 H), 3,00 (t,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 2,87-2,81 (m, 1 H), 2,55-2,45 (m, 2 H), 2,35-2,29 (m, 2 H), 2,15 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 1,81-1,50 (m, 3 H), 0,86 (s, 9 H), 0,29 (s, 3 H), 0,17 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  986,55 (M+H).



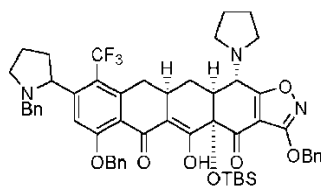
- 15 El compuesto **S4-13-4** se preparó con 79% de rendimiento a partir de **S4-12** racémico y *N*-metiletenona **S1-9-1** usando el procedimiento general **A**. **S4-13-4** (~1:1 mezcla de dos diastereómeros, espuma amarilla clara): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,78 (br s, 1 H), 7,94 (s, 0,5 H), 7,84 (s, 0,5 H), 7,52-7,44 (m, 4 H), 7,41-7,19 (m, 11 H), 5,37 (s, 2 H), 5,29-5,27 (m, 2 H), 4,06-4,03 (m, 0,5 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,64 (d,  $J = 12,8$  Hz, 0,5 H), 3,31-3,15 (m, 4 H), 2,92-2,65 (m, 4 H), 2,58-2,44 (m, 2 H), 2,379 (s, 1,5 H), 2,376 (s, 1,5 H), 2,34-2,27 (m, 2 H), 2,18 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 1,79-1,72 (m, 2 H), 1,55-1,48 (m, 1 H), 1,13 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,85 (s, 4,5 H), 0,29 (s, 3 H), 0,18 (s, 1,5 H), 0,17 (s, 1,5 H); MS (ESI)  $m/z$  948,56 (M+H).



- 20 El compuesto **S4-13-5** se preparó con 64% de rendimiento a partir de **S4-12** racémico y *N*-dietilenoa **S1-9-3** usando el procedimiento general **A**. **S4-13-5**: (mezcla de diastereómeros ~1:1, espuma amarilla clara): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,73 (s, 0,5 H), 15,72 (s, 0,5 H), 7,90 (s, 0,5 H), 7,80 (s, 0,5 H), 7,51-7,45 (m, 4 H), 7,40-7,19 (m, 11 H), 5,37 (s, 2 H), 5,37-5,27 (m, 2 H), 4,19 (t,  $J = 8,5$  Hz, 0,5 H), 4,05 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 4,00 (t,  $J = 7,9$  Hz, 0,5 H), 3,88 (d,  $J = 13,4$  Hz, 0,5 H), 3,76 (d,  $J = 13,4$  Hz, 0,5 H), 3,60 (d,  $J = 12,8$  Hz, 0,5 H), 3,48 (t,  $J = 7,3$  Hz, 0,5 H), 3,41 (d,  $J = 13,4$  Hz, 0,5 H), 3,36 (t,  $J = 8,5$  Hz, 0,5 H), 3,28 (d,  $J = 15,9$  Hz, 0,5 H), 3,16 (d,  $J = 12,8$  Hz, 0,5 H), 2,93-2,73 (m, 6 H), 2,54-2,46 (m, 3 H), 2,37-2,31 (m, 1 H), 2,26-2,22 (m, 1 H), 1,99-1,64 (m, 3 H), 1,13-1,09 (m, 6 H), 0,87 (s, 4,5 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,30 (s, 1,5 H), 0,29 (s, 1,5 H), 0,18 (s, 1,5 H), 0,17 (s, 1,5 H); MS (ESI)  $m/z$  962,57 (M+H).

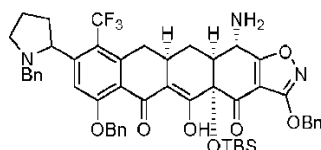


- 30 El compuesto **S4-13-6** se preparó con 33% de rendimiento a partir de **S4-12** (diastereómero A único) y azetidinenona **S2-7-1** usando el procedimiento general **A**. **S4-13-6** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,94 (s, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,41-7,37 (m, 4 H), 7,31-7,15 (m, 8 H), 7,12-7,10 (m, 3 H), 5,32-5,13 (m, 4 H), 3,72 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 3,56-3,51 (m, 2 H), 3,40 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 3,27 (q,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 3,12 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 3,05-2,97 (m, 2 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,47 (t,  $J = 15,8$  Hz, 1 H), 2,25-2,16 (m, 3 H), 2,10-1,98 (m, 3 H), 1,73-1,64 (m, 3 H), 1,46-1,39 (m, 1 H), 0,71 (s, 9 H), 0,07 (s, 3 H), 0,06 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  946,14 (M+H).



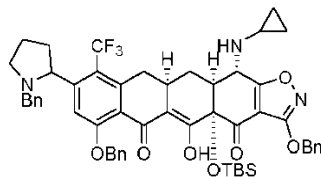
S4-13-7

- 5 El compuesto **S4-13-7** se preparó con 60% de rendimiento a partir de **S4-12** (diastereómero A único) y pirrolidinilenoona **S2-7-2** usando el procedimiento general **A**. **S4-13-7** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,82 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,52-7,47 (m, 4 H), 7,41-7,33 (m, 5 H), 7,31-7,24 (m, 3 H), 7,21-7,19 (m, 3 H), 5,37 (s, 2 H), 5,28 (s, 2 H), 4,28 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 3,81 (t,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 3,64 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,24 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 3,17-3,14 (m, 2 H), 3,06-3,01 (m, 2 H), 2,88-2,77 (m, 2 H), 2,71-2,66 (m, 2 H), 2,62-2,58 (m, 1 H), 2,49-2,41 (m, 1 H), 2,32-2,26 (m, 2 H), 2,12 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 1,87-1,84 (m, 4 H), 1,79-1,75 (m, 2 H), 1,56-1,48 (m, 1 H), 0,85 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,17 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  960,18 (M+H).



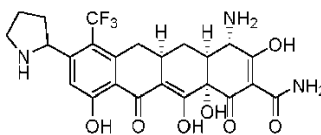
S4-13-2

- 10 El compuesto **S13-2** se preparó con 88% de rendimiento a partir del compuesto **S4-13-1** usando el procedimiento general **B**. **S4-13-2** (diastereómero A único, sólido amarillo claro): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,14 (s, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,42-7,37 (m, 4 H), 7,30-7,21 (m, 6 H), 7,18-7,15 (m, 2 H), 7,12-7,08 (m, 3 H), 5,30, 5,26 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 5,21, 5,14 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,71 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 3,54 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,11 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,06-3,02 (m, 1 H), 2,91 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 2,63-2,50 (m, 2 H), 2,36 (d,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 2,21-2,15 (m, 2 H), 2,04-1,98 (m, 1 H), 1,67-1,62 (m, 2 H), 1,46-1,38 (m, 2 H), 0,64 (s, 9 H), 0,11 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  906,50 (M+H).



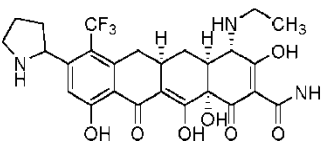
S4-13-3-1

- 20 El compuesto **S4-13-3-1** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando el procedimiento general **D-2**. **S4-13-3-1** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,24 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,53-7,47 (m, 4 H), 7,40-7,30 (m, 6 H), 7,28-7,18 (m, 5 H), 5,40, 5,37 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 5,32, 5,26 (ABq,  $J = 12,8$  Hz, 2 H), 3,87-3,83 (m, 2 H), 3,68 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,34-3,24 (m, 2 H), 2,78 (d,  $J = 15,9$  Hz, 1 H), 2,69-2,62 (m, 2 H), 2,48-2,42 (m, 2 H), 2,36-2,26 (m, 2 H), 2,10-2,04 (m, 1 H), 1,86-1,77 (m, 2 H), 1,62-1,55 (m, 1 H), 1,51-1,41 (m, 1 H), 0,76 (s, 9 H), 0,57-0,52 (m, 2 H), 0,47-0,42 (m, 2 H), 0,22 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  946,06 (M+H).



S4-14-1

- 25 El compuesto **S4-14-1** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando el procedimiento general **C**. **S4-14-1** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,22 (s, 1 H), 4,97 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,52-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 2,98-2,89 (m, 1 H), 2,68-2,55 (m, 3 H), 2,34-2,12 (m, 4 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  524,24 (M+H).

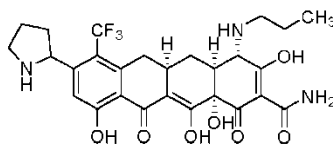


S4-14-2

- 30 El compuesto **S4-14-2** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S4-14-2** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,22 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,41 (m, 2 H), 3,35-3,32 (m, 1 H), 3,27-3,23 (m, 1 H),

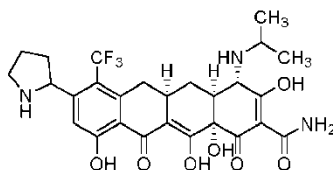
## ES 2 712 476 T3

2,98-2,92 (m, 1 H), 2,86 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1 H), 2,65-2,55 (m, 2 H), 2,34-2,11 (m, 4 H), 1,60-1,51 (m, 1 H), 1,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  552,26 (M+H).



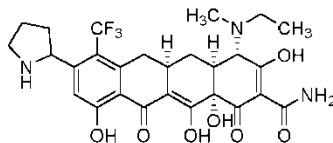
**S4-14-3**

- 5 El compuesto **S4-14-3** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (con propionaldehído) y **C. S4-14-3** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,30-3,17 (m, 3 H), 2,98-2,86 (m, 2 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,11 (m, 4 H), 1,82-1,72 (m, 2 H), 1,61-1,51 (m, 1 H), 1,02 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  566,04 (M+H).



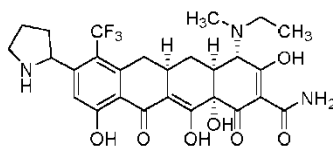
**S4-14-4**

- 10 El compuesto **S4-14-4** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetona) y **C. S4-14-4** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 1 H), 3,86-3,79 (m, 1 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,44 (m, 1 H), 3,30-3,24 (m, 1 H), 3,00-2,91 (m, 1 H), 2,85 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,11 (m, 4 H), 1,62-1,53 (m, 1 H), 1,42 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H), 1,38 (d,  $J = 6,4$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  566,26 (M+H).



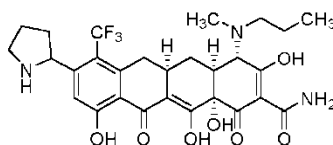
**S4-14-5-A**

- 15 El compuesto **S4-14-5-A** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C. S4-14-5-A** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  7,23 (s, 1 H), 4,97 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,16 (s, 0,5 H), 3,64-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,46 (m, 2 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,02-2,93 (m, 5 H), 2,67-2,56 (m, 2 H), 2,34-2,12 (m, 4 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  566,28 (M+H).



**S4-14-5-B**

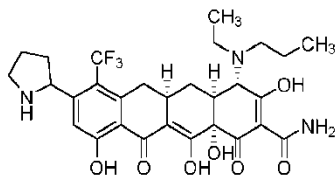
- 25 El compuesto **S4-14-5-B** se preparó a partir del compuesto **S4-13-4** usando el procedimiento general **C** y se separó del compuesto **S4-14-5-A** mediante HPLC preparativa. **S4-14-5-B** (diastereómero B único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  7,34 (s, 1 H), 5,05 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,19 (s, 0,5 H), 3,65-3,59 (m, 1 H), 3,52-3,46 (m, 2 H), 3,36-3,31 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,04-2,94 (m, 5 H), 2,61-2,46 (m, 2 H), 2,31-2,14 (m, 4 H), 1,74-1,62 (m, 1 H), 1,42-1,37 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  566,36 (M+H).



**S4-14-7**

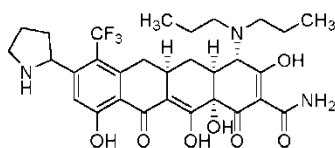
- 30 El compuesto **S4-14-7** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con propionaldehído seguido de formaldehído) y **C. S4-14-7** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  7,22 (s, 1 H), 4,97 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,15 (s, 0,5 H), 3,63-3,57 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,15 (m, 1 H), 3,03-2,94 (m, 5 H), 2,66-2,55 (m, 2 H), 2,36-2,12 (m, 4 H), 1,87-1,73 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H), 1,05-0,98 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  580,05 (M+H).

## ES 2 712 476 T3



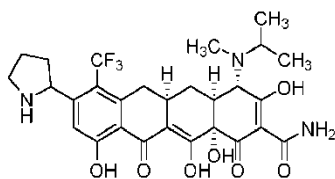
**S4-14-8**

- 5 El compuesto **S4-14-8** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con propionaldehído seguido de acetaldehído) y **C. S4-14-8** (diastereómero A único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto, ~1:1 de conformeros)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,97 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,26 (s, 0,5 H), 4,23 (s, 0,5 H), 3,63-3,56 (m, 2 H), 3,51-3,45 (m, 2 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,05-2,93 (m, 2 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,34-2,11 (m, 4 H), 1,88-1,78 (m, 2 H), 1,68-1,59 (m, 1 H), 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H), 1,04-0,96 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 594,33 (M+H).



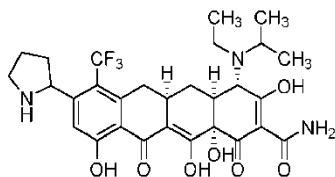
**S4-14-9**

- 10 El compuesto **S4-14-9** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (con propionaldehído en exceso) y **C. S4-14-9** (diastereómero A único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,34-3,24 (m, 5 H), 3,05-2,96 (m, 1 H), 2,92 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 3 H), 1,86-1,76 (m, 4 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 0,99 (t, *J* = 7,3 Hz, 6 H); MS (ESI) *m/z* 608,35 (M+H).



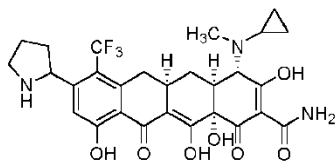
**S4-14-10**

- 15 El compuesto **S4-14-10** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetona seguido de formaldehído) y **C. S4-14-10** (diastereómero A único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto, ~2:3 conformeros)  $\delta$  7,22 (s, 1 H), 4,96 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 0,4 H), 4,16-4,14 (m, 0,6 H), 4,04 (0,6 H), 3,83-3,80 (m, 0,4 H), 3,63-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,23 (m, 1 H), 3,03-2,90 (m, 5 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,36-2,12 (m, 4 H), 1,68-1,53 (m, 1 H), 1,44 (d, *J* = 6,4 Hz, 4 H), 1,38 (d, *J* = 6,0 Hz, 2 H); MS (ESI) *m/z* 580,31 (M+H).



**S4-14-11**

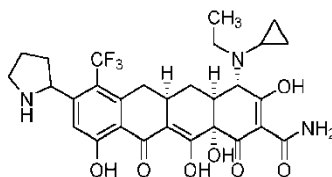
- 25 El compuesto **S4-14-11** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetona seguido de acetaldehído) y **C. S4-14-11** (diastereómero A único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto, ~1:3 conformeros)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,96 (t, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,32 (s, 0,25 H), 4,14 (m, 0,75 H), 4,04-3,97 (m, 1 H), 3,62-3,38 (m, 4 H), 3,29-3,24 (m, 1 H), 3,00-2,85 (m, 2 H), 2,66-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 2 H), 2,24-2,11 (m, 2 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,50-1,37 (m, 6,75 H), 1,34 (t, *J* = 6,9 Hz, 2,25 H); MS (ESI) *m/z* 594,30 (M+H).



**S4-14-12**

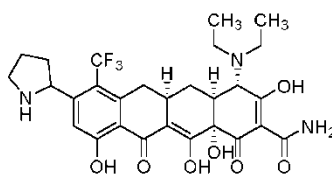
- 30 El compuesto **S4-14-12** se preparó a partir del compuesto **S4-13-3-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con formaldehído) y **C. S4-14-12** (diastereómero A único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,21 (s, 1

H), 4,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 4,34 (s, 1 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,51-3,45 (m, 1 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,12-3,05 (m, 5 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,33-2,25 (m, 2 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,72-1,62 (m, 1 H), 1,30 (br s, 1 H), 1,09-0,99 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  578,07 (M+H).



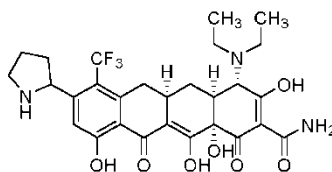
S4-14-13

- 5 El compuesto **S4-14-13** se preparó a partir del compuesto **S4-13-3-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S4-14-13** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,89-4,81 (m, 1 H), 4,35 (s, 1 H), 3,62-3,44 (m, 4 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,11-3,01 (m, 2 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,33-2,25 (m, 2 H), 2,23-2,12 (m, 2 H), 1,72-1,62 (m, 1 H), 1,45 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,41-1,00 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  592,11 (M+H).



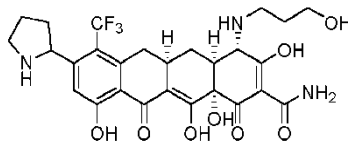
S4-14-14-A

- 10 El compuesto **S4-14-14-A** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído en exceso) y **C**. **S4-14-14-A** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,21 (s, 1 H), 4,98 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,63-3,54 (m, 2 H), 3,51-3,43 (m, 3 H), 3,34-3,26 (m, 2 H), 3,04-2,92 (m, 2 H), 2,67-2,55 (m, 2 H), 2,36-2,10 (m, 4 H), 1,68-1,59 (m, 1 H), 1,41 (t,  $J = 6,9$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  580,08 (M+H).



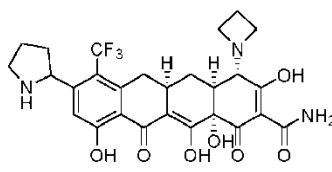
S4-14-14-B

- 15 El compuesto **S4-14-14-B** se preparó a partir del compuesto **S4-13-5** usando el procedimiento general **C** y se separó del compuesto **S4-14-14** mediante HPLC preparativa. **S4-14-14-B** (diastereómero B único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,30 (s, 1 H), 5,05 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,63-3,58 (m, 2 H), 3,52-3,46 (m, 3 H), 3,37-3,31 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,02-2,94 (m, 2 H), 2,59 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,52-2,46 (m, 1 H), 2,31-2,18 (m, 4 H), 1,69-1,60 (m, 1 H), 1,42 (t,  $J = 6,4$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  580,37 (M+H).



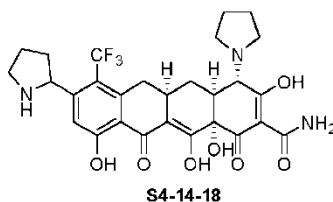
S4-14-16

- 20 El compuesto **S4-14-16** se preparó a partir del compuesto **S4-13-2** usando los procedimientos generales **D-1** (con 3-[(terc-butildimetilsilil)oxi]-1-propanal) y **C**. **S4-14-16** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,20 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,78-3,69 (m, 2 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,52-3,41 (m, 3 H), 3,27-3,23 (m, 1 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,85 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,66-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 1 H), 2,24-2,09 (m, 3 H), 1,98-1,92 (m, 2 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,41 (t,  $J = 6,9$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  582,05 (M+H).



S4-14-17

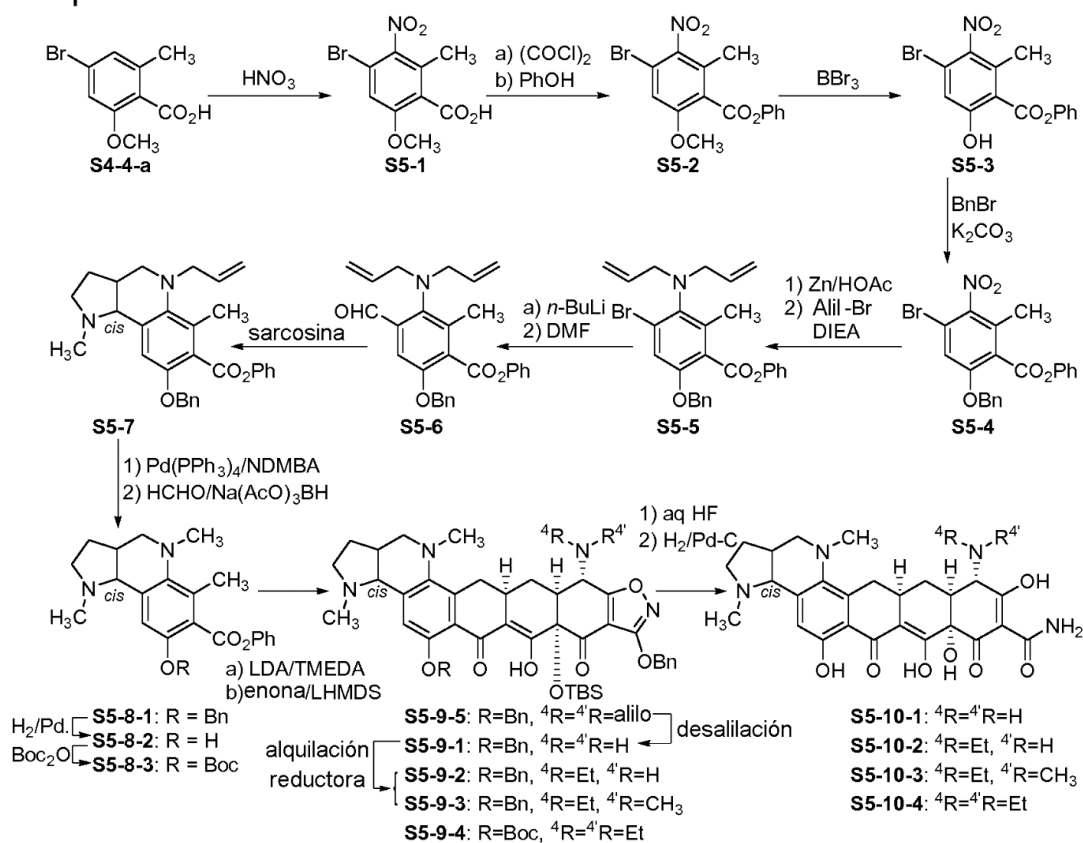
El compuesto **S4-14-17** se preparó a partir del compuesto **S4-13-6** usando el procedimiento general **C**. **S4-14-17** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal del ácido trifluoroacético)  $\delta$  7,19 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 4,60-4,25 (m, 4 H), 4,05 (s, 1 H), 3,62-3,55 (m, 1 H), 3,51-3,44 (m, 1 H), 3,25-3,22 (m, 1 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,68-2,54 (m, 4 H), 2,34-2,11 (m, 5 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  564,08 (M+H).



5

El compuesto **S4-14-18** se preparó a partir del compuesto **S4-13-7** usando el procedimiento general **C**. **S4-14-18** (diastereómero A único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,22 (s, 1 H), 4,96 (t,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 4,04 (s, 1 H), 3,63-3,57 (m, 5 H), 3,51-3,47 (m, 1 H), 3,26-3,22 (m, 1 H), 3,01-2,94 (m, 2 H), 2,65-2,54 (m, 2 H), 2,33-2,27 (m, 1 H), 2,22-2,09 (m, 7 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  578,11 (M+H).

## Esquema 5



10

Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 5.



15

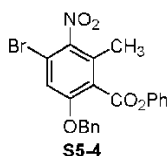
Una disolución de  $\text{HNO}_3$  (68-70%, 0,56 ml, 8,57 mmoles, 1,05 eq.) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (2 ml) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto **S4-4-a** (2,00 g, 8,16 mmoles, 1,0 eq.) en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentrado (20 ml) a  $0^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min. y se vertió en hielo ( $\sim 200$  ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se concentró para dar **S5-1** bruto como un sólido naranja: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  11,5 (br s, 1 H), 7,06 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  288,01, 289,99 (M-H).



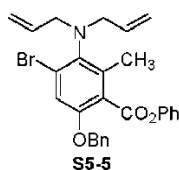
El compuesto **S5-1** se disolvió en diclorometano (16 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (0,85 ml, 9,79 mmoles, 1,2 eq.), seguido de unas pocas gotas de DMF. La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min., se concentró, y se secó adicionalmente a alto vacío. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (16 ml). Se añadieron fenol (0,92 g, 9,79 mmoles, 1,2 eq.), trietilamina (2,84 ml, 20,40 mmoles, 2,5 eq.), y DMAP (100 mg, 0,82 mmoles, 0,1 eq.). La reacción se agitó a rt durante 1 h y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOAc (150 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N (50 ml), salmuera (50 ml), NaOH acuoso 1 N (50 ml), y después salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró, y se concentró para producir el producto deseado **S5-2** como un sólido amarillo claro: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,30-7,26 (m, 1 H), 7,21-7,16 (m, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 364,05, 366,06 (M-H).



Una disolución de BBr<sub>3</sub> en diclorometano (1,0 M, 8,16 ml, 8,16 mmoles, 1,0 eq.) se añadió lentamente a una disolución del compuesto **S5-2** en diclorometano (32 ml) a -78°C. La reacción se agitó a -78°C durante 15 min. y después se dejó calentar hasta 0°C en 50 min. y se mantuvo a esa temperatura durante 10 min. La mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 ml) y se agitó a rt durante 10 min. El diclorometano se evaporó. El residuo se extrajo con EtOAc (100 ml, después 30 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La disolución seca se filtró, y el filtrado se concentró para dar **S5-3** bruto (2,20 g): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,2 (br s, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,25 (s, 1 H), 7,18-7,16 (m, 2 H), 2,63 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 350,01, 352,03 (M-H).



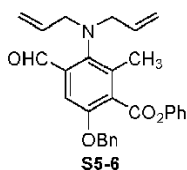
Se añadieron bromuro de bencilo (0,78 ml, 6,56 mmoles, 1,05 eq.) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en polvo (1,73 g, 12,50 mmoles, 2,0 eq.) a una disolución del compuesto **S5-3** (2,20 g, 6,25 mmoles, 1,0 eq.) en acetona (12 ml). La mezcla se agitó a rt toda la noche. El sólido se separó por filtración y se lavó adicionalmente con EtOAc (30 ml). El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (2-20% de EtOAc/hexanos) para producir el producto deseado **S5-4** como un sólido blanco (1,68 g, 47% a lo largo de cuatro etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,32 (m, 8 H), 7,15 (s, 1 H), 7,03-7,01 (m, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 2,39 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 440,09, 442,06 (M-H).



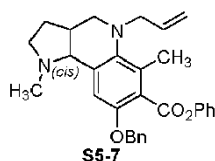
Se añadió polvo de cinc (12,1 g, 186 mmoles) en porciones a una disolución del compuesto **S5-4** (8,24 g, 18,6 mmoles) en THF (70 ml) y ácido acético (20 ml). Tras 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (lavado con EtOAc), y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (disolución acuosa, saturada, 3 x) y salmuera (1 x). La capa de EtOAc se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró para dar 7,30 g (95%) de la anilina **S5-4-a** bruta como un aceite espeso.

Una disolución de DMF (15 ml) del intermedio anilínico bruto **S5-4-a** (4,52 mmoles), diisopropiletilamina (3,94 ml, 22,6 mmoles, 5 eq.) y bromuro de alilo (1,62 ml, 18,1 mmoles, 4 eq.) se calentó en un tubo cerrado herméticamente a 90°C durante 4 h, se enfrió hasta rt, y se diluyó con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con agua (50 ml×2) y disolución acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró para producir el compuesto **S5-5**: MS (ESI) *m/z* 492,04, 494,04 (M+H). Este producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional.

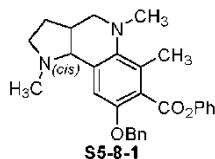




Una disolución de *n*-BuLi en hexanos (4,22 ml, 2,5 M, 1,2 eq.) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto **S5-5** (4,33 g, 8,8 mmoles, 1 eq.) en THF (30 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . La disolución roja resultante se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 min., y después se añadió gota a gota DMF (2,04 ml, 3 eq.). La reacción se calentó lentamente hasta  $0^{\circ}\text{C}$  en 1 h. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc. Los extractos de EtOAc combinados se lavaron con salmuera, se secaron (sulfato de sodio), y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (5% hasta 15%, EtOAc/hexano) dio el compuesto **S5-6** (1,92 g, 50%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,40 (s, 1 H), 7,44-7,30 (m, 8 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,21 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 H), 5,86-5,75 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 5,15-5,06 (m, 4 H), 3,73 (d,  $J = 6,4$  Hz, 4 H), 2,41 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  440,14 (M-H).

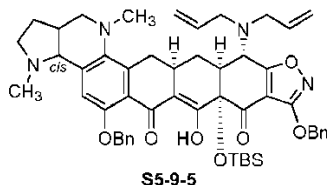


El compuesto **S5-6** (577 mg, 1,31 mmoles, 1 eq.) se disolvió en 6 ml de DMF seca. Se añadió sarcosina (202 mg, 1,5 eq.). La suspensión resultante se calentó hasta  $80^{\circ}\text{C}$  durante 4 h, hasta que se volvió una disolución homogénea amarilla oscura. La disolución de la reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó (sulfato de sodio), y se concentró para producir el compuesto **S5-7** (727 mg, bruto): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,19 (m, 10 H), 6,66 (s, 1 H), 6,02-5,86 (m, 1 H), 5,36-4,99 (m, 4 H), 3,35 (s, 2 H), 3,19-2,78 (m, 3 H), 2,42-2,31 (m, 3 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 2,09-1,95 (m, 1 H), 1,70-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  469,15 (M+H).



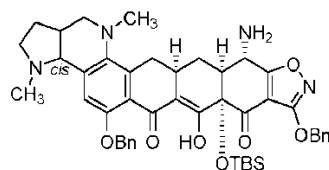
A una disolución del compuesto **S5-7** (727 mg, 1,3 mmoles brutos, 1 eq.) en 6 ml DCM seco se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (75 mg, 0,05 eq.) y ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (609 mg, 3 eq.) en nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno, se agitó a rt durante 2 h, se diluyó con 25 ml de disolución acuosa saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , y se extrajo con DCM (25 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para producir el intermedio anilínico **S5-7-a** (bruto): MS (ESI)  $m/z$  429,10 (M+H).

Se añadieron formaldehído (290  $\mu\text{l}$ , disolución acuosa al 37%, 3 eq.), triacetoxiborohidruro de sodio (551 mg, 2 eq.), y ácido acético (223  $\mu\text{l}$ , 3 eq.) secuencialmente a una disolución de intermedio **S5-7-a** en diclorometano (5 ml) a  $25^{\circ}\text{C}$ . Tras agitar durante 30 min., la mezcla de reacción se paralizó mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida (15% hasta 50%, EtOAc/hexano) dio el compuesto **S5-8-1** (441 mg, 41% a lo largo de 3 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,42 (m, 2 H), 7,40-7,32 (m, 5 H), 7,28-7,20 (m, 1 H), 7,19-7,13 (m, 2 H), 6,68 (s, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,12-3,00 (m, 2 H), 2,92-2,81 (m, 2 H), 2,66 (s, 3 H), 2,54-2,46 (m, 1 H), 2,41 (s, 3 H), 2,36 (s, 3 H), 2,33-2,22 (m, 1 H), 2,12-2,00 (m, 1 H), 1,45-1,32 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  443,16 (M+H).



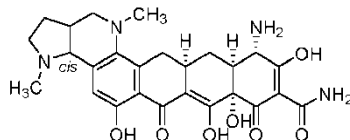
El compuesto **S5-9-5** se preparó con 50% de rendimiento a partir de **S5-8-1** y *N*-dialilenona **S1-9-2** usando el procedimiento general **A**. **S5-9-5** (mezcla de diastereómeros  $\sim 1:1$ , espuma amarilla): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,90 (br s, 1 H), 7,42-7,18 (m, 10 H), 6,59 (s, 0,5 H), 6,53 (s, 0,5 H), 5,75-5,67 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 5,13-4,96 (m, 6 H), 4,06 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,31-3,08 (m, 6 H), 3,02-2,92 (m, 2 H), 2,80-2,69 (m, 4 H), 2,48-2,28 (m, 6 H), 2,22-2,14 (m, 1 H), 2,09-2,03 (m, 4 H), 1,53-1,48 (m, 1 H), 0,722 (s, 4,5 H), 0,718 (s, 4,5 H), 0,163 (s, 1,5 H), 0,156 (s, 1,5 H), 0,026 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  883,56 (M+H).

## ES 2 712 476 T3



**S5-9-1**

El compuesto **S5-9-1** se preparó con 95% de rendimiento a partir del compuesto **S5-9-5** usando el procedimiento general **B**. **S5-9-1** (mezcla de diastereómeros): MS (ESI)  $m/z$  803,48 (M+H).

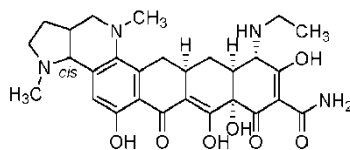


**S5-10-1**

- 5 El compuesto **S5-10-1** se preparó a partir del compuesto **S5-9-1** usando el procedimiento general **C**, y los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa.

**S5-10-1-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,17 (s, 1 H), 4,70 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,88-3,81 (m, 1 H), 3,64-3,38 (m, 4 H), 3,19-3,05 (m, 8 H), 2,70-2,47 (m, 3 H), 2,34-2,24 (m, 1 H), 2,03-1,96 (m, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  511,30 (M+H).

- 10 **S5-10-1-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,12 (s, 1 H), 4,56 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,84-3,78 (m, 1 H), 3,43-3,34 (m, 4 H), 3,29-3,25 (m, 1 H), 3,14 (s, 3 H), 2,98-2,90 (m, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,69-2,60 (m, 2 H), 2,42 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,69-1,59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  511,30 (M+H).

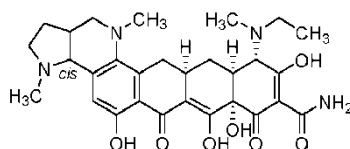


**S5-10-2**

- 15 El compuesto **S5-10-2** se preparó a partir del compuesto **S5-9-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**, y los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa.

**S5-10-2-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,16 (s, 1 H), 4,68 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,54-3,52 (m, 1 H), 3,48-3,33 (m, 5 H), 3,17-3,07 (m, 8 H), 2,86 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,68-2,62 (m, 1 H), 2,47 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,33-2,30 (m, 1 H), 2,00-1,93 (m, 1 H), 1,64-1,55 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  539,33 (M+H).

- 20 **S5-10-2-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,16 (s, 1 H), 4,61 (d,  $J = 5,9$  Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,87-3,80 (m, 1 H), 3,49-3,32 (m, 7 H), 3,15 (s, 3 H), 3,03-2,94 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,85 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 2,71-2,62 (m, 1 H), 2,45 (t,  $J = 14,2$  Hz, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 1,94-1,88 (m, 1 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  539,33 (M+H).



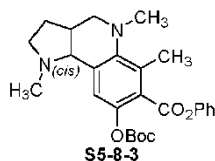
**S5-10-3**

- 25 El compuesto **S5-10-3** se preparó a partir del compuesto **S5-9-1** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**, y los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa.

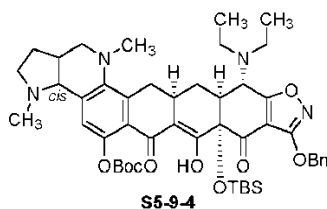
- 30 **S5-10-3-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  7,15 (s, 1 H), 4,67 (br s, 1 H), 4,26 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5 H), 3,86-3,79 (m, 1 H), 3,54-3,37 (m, 7 H), 3,18-2,94 (m, 11 H), 2,67-2,62 (m, 1 H), 2,46 (t,  $J = 14,2$  Hz, 1 H), 2,34 (br t,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 1,99-1,92 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 1 H), 1,45-1,37 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  553,34 (M+H).

**S5-10-3-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  7,12 (s, 1 H), 4,56 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,16 (s, 0,5 H), 3,85-3,78 (m, 1 H), 3,53-3,26 (m, 7 H), 3,14 (s, 3 H), 3,02-2,94 (m, 5 H), 2,82 (s,

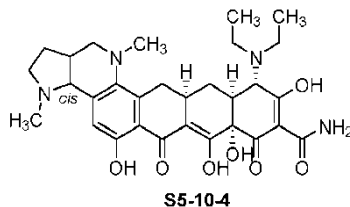
3 H), 2,68-2,59 (m, 1 H), 2,40 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,29-2,22 (m, 1 H), 1,91-1,84 (m, 1 H), 1,75-1,63 (m, 1 H), 1,44-1,36 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  553,34 (M+H).



- 5 A una disolución de **S5-8-1** (1,63 g, 3,67 mmoles, 1 eq.) en MeOH (18 ml), se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10 % en peso, 161 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 30 min., el balón de hidrógeno se había desinflado, de manera que se añadió otra porción de catalizador de paladio (50 mg), seguido de la reintroducción de atmósfera de hidrógeno. Tras una hora adicional, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña, y el filtrado se concentró a presión reducida para dar intermedio **S5-8-2**. A una disolución del aceite **S5-8-2** bruto anterior en diclorometano (20 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (890 mg, 4,08 mmoles, 1,1 eq.) y dimetilaminopiridina (54 mg, 0,44 mmoles, 0,1 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 50 min., la mezcla se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 50 g, gradiente 20% hasta 90% de acetonitrilo en diclorometano) proporcionó una fracción impura que contiene el producto deseado. Una segunda purificación vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 50 g, gradiente 2% hasta 70% acetonitrilo en diclorometano) proporcionó el compuesto deseado **S5-8-3** (1,57 g, 94%) como un aceite incoloro: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,39 (m, 2 H), 7,30-7,22 (m, 3 H), 6,97 (s, 1 H), 3,14-3,07 (m, 2 H), 2,94-2,87 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H), 2,41 (s, 3 H), 2,30 (q,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 2,13-2,02 (m, 1 H), 1,44 (s, 9 H), 1,43-1,34 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  453,99 (M-H).



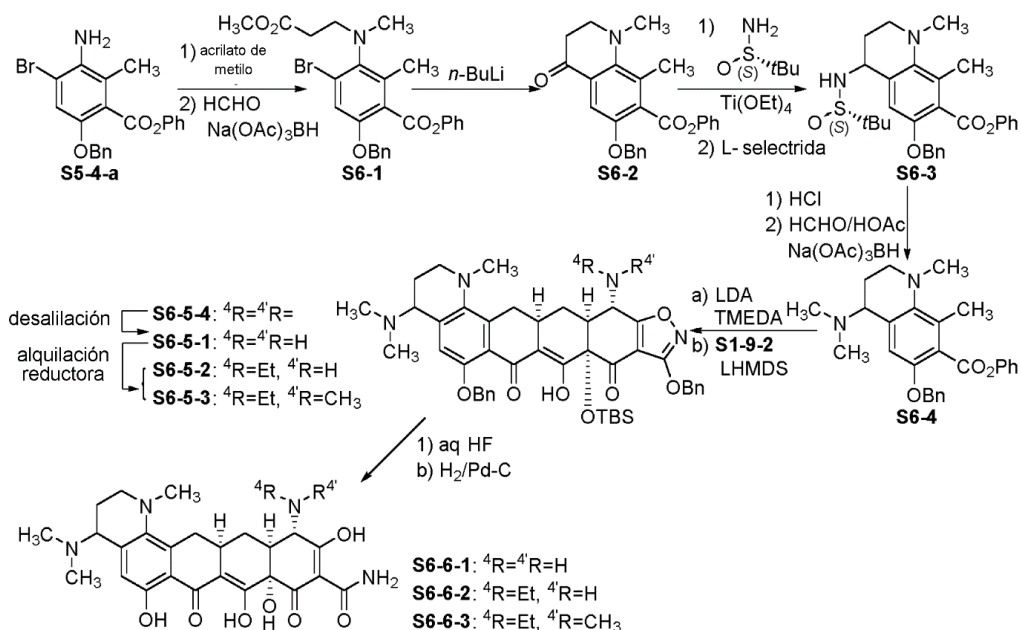
- 20 El compuesto **S5-9-4** se preparó con 75% de rendimiento a partir de **S5-8-3** y *N*-dietilenona **S1-9-3** usando el procedimiento general **A**. **S5-9-4** (espuma amarilla, diastereómeros ~ 1:1): MS (ESI)  $m/z$  869,92 (M+H).



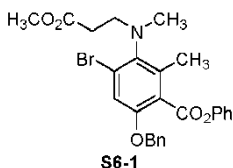
El compuesto **S5-10-4** se preparó a partir del compuesto **S5-9-4** usando el procedimiento general **C**, y los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa.

- 25 **S5-10-4-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidroclicloruro)  $\delta$  7,26 (s, 1 H), 4,83 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 3,92-3,85 (m, 1 H), 3,82-3,71 (m, 2 H), 3,62-3,56 (m, 3 H), 3,53-3,42 (m, 3 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,32 (s, 3 H), 3,20 (s, 3 H), 3,11 (d,  $J = 15,1$  Hz, 1 H), 2,96 (d,  $J = 13,3$  Hz, 1 H), 2,74-2,55 (m, 2 H), 2,42-2,39 (m, 1 H), 2,05-1,98 (m, 1 H), 1,71-1,62 (m, 1 H), 1,43 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,41 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  567,53 (M+H).
- 30 **S5-10-4-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidroclicloruro)  $\delta$  7,28 (s, 1 H), 4,78 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,31 (s, 1 H), 3,93-3,80 (m, 2 H), 3,72-3,68 (m, 1 H), 3,62-3,46 (m, 6 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,21-3,14 (m, 1 H), 3,16 (s, 3 H), 3,14 (s, 3 H), 2,96 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,78-2,66 (m, 1 H), 2,58 (t,  $J = 14,2$  Hz, 1 H), 2,32-2,29 (m, 1 H), 2,02-1,95 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m, 1 H), 1,414 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,409 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  567,53 (M+H).

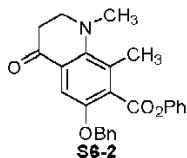
Esquema 6



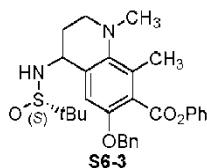
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 6.



- 5 El compuesto **S5-4-a** (bruto) se disolvió en acrilato de metilo (10 ml) y ácido acético (20 ml) y se calentó hasta 110°C en una vasija cerrada herméticamente. Tras agitar toda la noche, se añadió acrilato de metilo adicional (5 ml), y el calentamiento se continuó a 110°C toda la noche. Al enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se concentró. El material se disolvió en EtOAc y se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 3 x) y salmuera (1 x). La capa de EtOAc se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró para dar el intermedio anilínico correspondiente. Este intermedio se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml), y se añadieron ácido acético (5 ml) y formaldehído (37%, acuoso, 5 ml). Entonces se añadió  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (5,6 g, 26,4 mmoles). Tras 1 h, la mezcla de reacción se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada), y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 100 g, gradiente de 0 hasta 12% de EtOAc en hexanos) para dar 3,94 g (44%, 3 etapas) del producto **S6-1**:  $R_f = 0,20$  en 10% de EtOAc/hexanos: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,32 (m, 7 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,11-7,04 (m, 3 H), 5,10 (s, 2 H), 3,66 (s, 3 H), 3,48-3,41 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,50 (dt,  $J = 6,9$  Hz, 2,3 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  512,33, 514,33 (M+H).
- 10
- 15

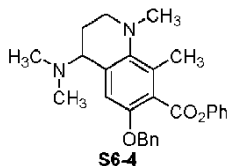


- 20 Se añadió  $n\text{-BuLi}$  (disolución 2,5 M, 5,2 ml, 13,0 mmoles) gota a gota a una disolución a  $-78^\circ\text{C}$  de **S6-1** (3,94 g, 7,69 mmoles) en THF (30 ml). Tras 5 min., la reacción se paralizó con  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (disolución acuosa, saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 100 g, gradiente de 5 hasta 30% de EtOAc en hexanos) para dar 0,854 g (28%) del producto **S6-2** como un aceite amarillo brillante: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48 (s, 1 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 7,38-7,30 (m, 5 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,10-7,06 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,55 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 2,77 (t,  $J = 6,4$  Hz, 2 H), 2,41 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  402,00 (M+H).

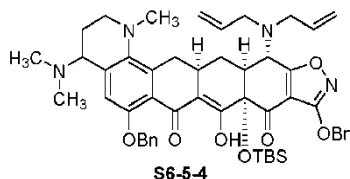


Se añadió  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$  (3,82 ml, 18,40 mmoles) a una disolución del compuesto **S6-2** (2,46 g, 6,12 mmoles) y (S)-(-)-*t*-butilsulfonamida (2,23 g, 18,40 mmoles) en tolueno (20 ml), y la mezcla de reacción se calentó hasta 75°C. Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada). La mezcla se filtró a través de Celite (lavado con EtOAc), y el filtrado se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 3x) y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 100 g, gradiente de 15 hasta 60% de EtOAc en hexanos) para dar 1,943 g (63%) del intermedio sulfonimínico como un sólido amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (s, 1 H), 7,43-7,22 (m, 8 H), 7,14-7,08 (m, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,47-3,37 (m, 1 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,08-2,99 (m, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,27 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  505,16 (M+H).

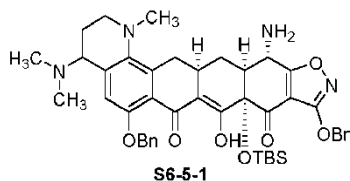
Se añadió gota a gota L-selectrida (disolución 1,0 M en THF, 19,30 ml, 19,30 mmoles) a una disolución a 0°C de la sulfonimina anterior (1,94 g, 3,85 mmoles) en THF (20 ml). Tras terminar la adición, el baño de hielo se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 3x) y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de 40 hasta 100% de EtOAc en hexanos) para dar 1,65 g (85%) de la sulfonamida **S6-3** deseada (diastereómero A único) como un sólido blanco: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,41-7,26 (m, 7 H), 7,24-7,19 (m, 1 H), 7,12-7,07 (m, 2 H), 6,86 (s, 1 H), 5,07 (ABq,  $J = 15,6$  Hz, 11,9 Hz, 2 H), 4,42-4,34 (m, 1 H), 3,38 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1 H), 3,18-3,12 (m, 2 H), 2,65 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,36-2,25 (m, 1 H), 2,13-2,03 (m, 1 H), 1,21 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  507,19 (M+H).



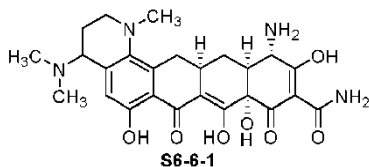
La sulfonamida **S6-3** anterior (1,65 g, 3,27 mmoles) se agitó en HCl (disolución 4 M en 1,4-dioxano, 4 ml) y MeOH (16 ml). Tras 1 h, la mezcla de reacción se concentró y se volvió a disolver en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml). Se añadieron  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (2,08 g, 9,80 mmoles) y formaldehído (disolución acuosa al 37%, 5 ml). Tras 15 min., la mezcla de reacción se paralizó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 3x) y salmuera. Los orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente de 50 hasta 100% de EtOAc en hexanos) para dar 1,33 g (94%) de enantiómero **S6-4** único (enantiómero A único) como un sólido:  $R_f = 0,26$  en 5% de MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46-7,41 (m, 2 H), 7,37-7,18 (m, 7 H), 7,12-7,06 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 3,79 (dd,  $J = 9,2$  Hz, 6,9 Hz, 1 H), 3,16-3,10 (m, 2 H), 2,62 (s, 3 H), 2,37 (s, 3 H), 2,24 (s, 6 H), 2,12-2,02 (m, 1 H), 1,56-1,68 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  431,34 (M+H).



El compuesto **S6-5-4** se preparó con 57% de rendimiento a partir de **S6-4** y *N*-dialileno **S1-9-2** usando el procedimiento general A. **S6-5-4** (diastereómero único, espuma amarilla y sólido): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,90 (br s, 1 H), 7,41-7,36 (m, 4 H), 7,29-7,14 (m, 7 H), 5,77-5,67 (m, 2 H), 5,27 (s, 2 H), 5,13-4,96 (m, 6 H), 4,07 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,57 (br s, 1 H), 3,26-3,01 (m, 6 H), 2,94-2,88 (m, 1 H), 2,82-2,76 (m, 1 H), 2,50 (s, 3 H), 2,47-2,28 (m, 3 H), 2,17-2,03 (m, 7 H), 1,88-1,76 (m, 2 H), 0,72 (s, 9 H), 0,16 (s, 3 H), 0,04 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  871,56 (M+H).

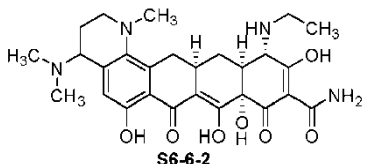


El compuesto **S6-5-1** se preparó con 79% de rendimiento a partir del compuesto **S6-5-4** usando el procedimiento general **B**. **S6-5-1** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,57 (br s, 1 H), 7,66-7,61 (m, 1 H), 7,54-7,51 (m, 2 H), 7,47-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,26 (m, 6 H), 5,38, 5,34 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 5,22, 5,12 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 3,92 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 3,67 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 3,14-2,93 (m, 2 H), 2,72-2,66 (m, 1 H), 2,60-2,57 (m, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,38-2,21 (m, 7 H), 2,14-2,04 (m, 2 H), 1,96-1,84 (m, 2 H), 1,57-1,48 (m, 1 H), 0,73 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,10 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  791,48 (M+H).

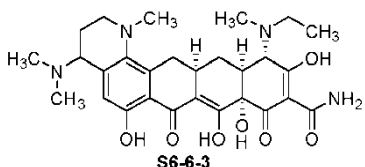


El compuesto **S6-6-1** se preparó a partir del compuesto **S6-5-1** usando el procedimiento general **C**.

10 **S6-6-1** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,34 (s, 1 H), 5,01 (d,  $J = 6,0$  Hz, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,74-3,67 (m, 1 H), 3,64-3,58 (m, 1 H), 3,29-3,26 (m, 1 H), 3,15-3,06 (m, 7 H), 2,76 (br s, 3 H), 2,69-2,64 (m, 3 H), 2,53 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,35-2,30 (m, 1 H), 1,68-1,59 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  499,32 (M+H).

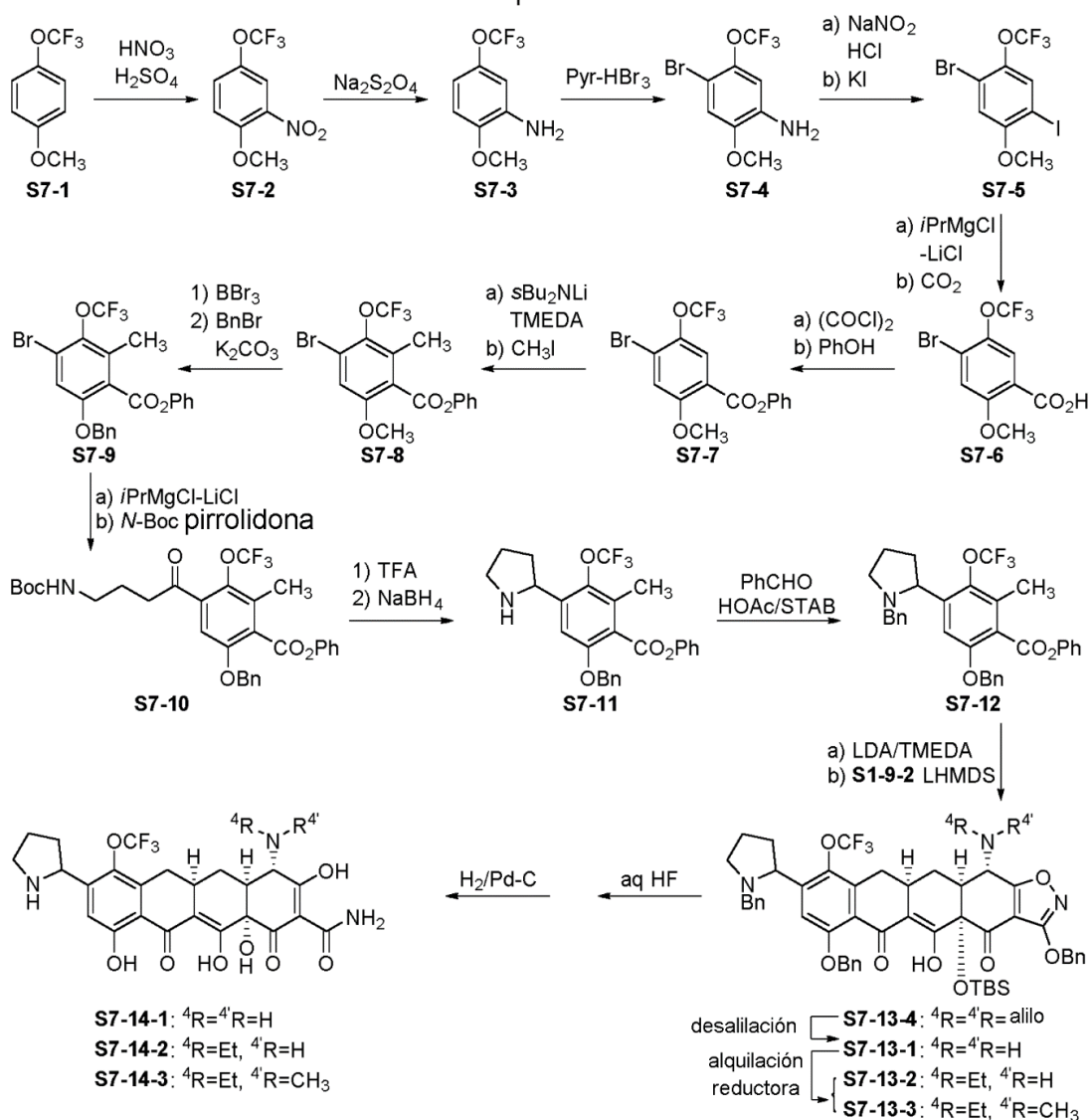


15 El compuesto **S6-6-2** se preparó a partir del compuesto **S6-5-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S6-6-2** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,33 (s, 1 H), 4,99 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,62-3,56 (m, 1 H), 3,46-3,40 (m, 1 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,30-3,25 (m, 1 H), 3,12-3,09 (m, 7 H), 2,86 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,76 (br s, 3 H), 2,66-2,61 (m, 2 H), 2,50 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,33-2,30 (m, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  527,28 (M+H).

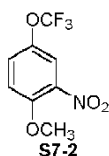


20 El compuesto **S6-6-3** se preparó a partir del compuesto **S6-5-1** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**. **S6-6-3** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, ~1:1 de confómeros)  $\delta$  7,30 (s, 1 H), 4,98 (t,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 4,26 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5 H), 3,65-3,50 (m, 3 H), 3,37-3,30 (m, 2 H), 3,09-2,94 (m, 11 H), 2,75 (br s, 3 H), 2,63-2,58 (m, 2 H), 2,49 (t,  $J = 14,2$  Hz, 1 H), 2,35-2,29 (m, 1 H), 1,74-1,63 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  541,35 (M+H).

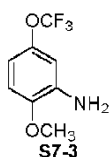
## Esquema 7



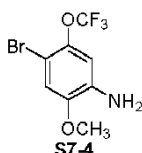
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 7.



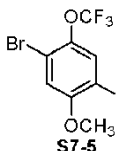
- 5 A *p*-trifluorometoxianisol (**S7-1**, 19,20 g, 0,10 moles, 1 eq.) en cloruro de metileno (200 ml) a 0°C se añadió una disolución previamente enfriada (0°C) de ácido nítrico (14,29 ml, 69%, 0,22 moles, 2,2 eq.) en ácido sulfúrico (17,86 ml), gota a gota, en 15 min. La reacción se agitó desde 0°C hasta rt durante toda la noche. La capa acuosa se retiró. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml x 2) y salmuera (100 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad para producir el compuesto deseado **S7-2** como un líquido pálido (24,20 g, cuantitativo):  $R_f = 0,45$  (20% de EtOAc/hexano): RMN  ${}^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,75 (d,  $J = 2,4$  Hz, 1 H), 7,42 (dd,  $J = 3,0, 9,2$  Hz, 1 H), 7,10 (d,  $J = 9,2$  Hz, 1 H), 3,97 (s, 3 H).
- 10



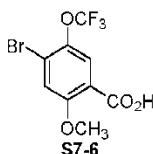
A una disolución del compuesto **S7-2** (0,10 moles, 1 eq.) en THF (600 ml) a 0°C se añadió una disolución de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (102,4 g, 85%, 0,50 moles, 5 eq.) en agua (400 ml). La reacción se agitó a rt durante 16 h. La capa orgánica se recogió. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. se añadió EtOAc (200 ml) al residuo. El material insoluble se filtró.  
 5 El filtrado se recogió. Se añadieron HCl acuoso (150 ml, 2 N) y metanol (150 ml) al sólido. La mezcla se agitó a rt durante 2 h, se neutralizó con NaOH acuoso (6 N), y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos se combinaron con el filtrado de EtOAc previamente guardado, se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad para producir el producto deseado **S7-3** como un líquido amarillo intenso (16,69 g, 81%): R<sub>f</sub> = 0,50 (20% de EtOAc/hexano): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,70 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 6,59 (s, 1 H), 6,57 (d, J = 9,2 Hz, 1 H), 3,83 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 208,0 (M+H).



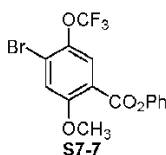
Al compuesto **S7-3** (16,69 g, 0,081 moles, 1 eq.) en cloruro de metileno (250 ml) a 0°C se añadió piridina-HBr<sub>3</sub> (31,09 g, 0,097 moles, 1,2 eq.) en porciones pequeñas. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 h, se lavó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso (1 M, 100 ml x 3) y salmuera (100 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La  
 15 cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0% hasta 20% de EtOAc/hexano dio el producto deseado **S7-4** como un líquido pálido (21,30 g, 92%): R<sub>f</sub> = 0,30 (20% de EtOAc/hexano): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,90 (s, 1 H), 6,66 (d, J = 1,2 Hz, 1 H), 4,01 (br s, 2 H), 3,83 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 286,0 (M+H).



Al compuesto **S7-4** (19,84 g, 69,58 mmoles, 1 eq.) en dioxano (70 ml) y HCl acuoso (70 ml, 8,5 N) a 0°C se añadió  
 20 lentamente una disolución de NaNO<sub>2</sub> (5,26 g, 76,23 mmoles, 1,1 eq.) en agua (28 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 30 min., y se añadió lentamente en una disolución agitada de KI (115,50 g, 0,70 moles, 10 eq.) en agua (140 ml) a 0°C (¡desprendimiento de gas!). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 72 h y se extrajo con EtOAc (200 ml x 1, 50 ml x 2). Los extractos se combinaron y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en EtOAc (100 ml). La disolución se lavó con Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> acuoso (2 M, 100 ml x 2), bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml x 1), y salmuera (100 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La cromatografía en columna  
 25 ultrarrápida sobre gel de sílice con 0% hasta 5% de EtOAc/hexano produjo el compuesto **S7-5** deseado como un líquido incoloro (19,80 g, 72%): R<sub>f</sub> = 0,66 (10% de EtOAc/hexano): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,67 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 3,87 (s, 3 H).



Una disolución del compuesto **S7-5** (18,80 g, 47,36 mmoles, 1 eq.) en THF (100 ml) se enfrió hasta -78°C y se  
 30 añadió con iPrMgCl-LiCl (43,72 ml, 1,3 M en THF, 56,84 mmoles, 1,2 eq.) gota a gota en 30 min. La reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se burbujeó dióxido de carbono seco a través de la mezcla de reacción a -78°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agitó desde -78°C hasta rt durante 2 h, se añadió con HCl acuoso (1 N, 100 ml), y se concentró. La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml x 4). Los extractos combinados se secaron  
 35 sobre sulfato de sodio y se concentraron hasta sequedad para producir el producto **S7-6** deseado como un sólido pálido (15,37 g, cuantitativo): MS (ESI) m/z 312,9 (M-H).



Al compuesto **S7-6** (bruto, 47,36 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (100 ml) a 0°C se añadió DMF (0,10 ml, 1,30  
 40 mmoles, 0,027 eq.) y cloruro de oxalilo (19,64 ml, 122,00 mmoles, 2,5 eq.) gota a gota (desprendimiento de gas). La reacción se agitó a rt durante 1,5 h y se concentró hasta sequedad. El residuo se volvió a disolver en cloruro de metileno (100 ml). Se añadieron fenol (5,51 g, 58,55 mmoles, 1,2 eq.), DIEA (12,67 ml, 72,74 mmoles, 1,5 eq.), y DMAP (0,60 g, 4,91 mmoles, 0,10 eq.). La disolución de la reacción se agitó a rt durante toda la noche y se concentró. El residuo se volvió a disolver en EtOAc. La disolución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado



(50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró hasta sequedad. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0% hasta 20% de EtOAc/hexano dio el producto **S7-7** deseado como un aceite incoloro (17,00 g, 90%):  $R_f = 0,33$  (10% de EtOAc/hexano): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,95 (d,  $J = 1,2$  Hz, 1 H), 7,45-7,37 (m, 2 H), 7,29-7,16 (m, 4 H), 3,86 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  391,0 (M+H).

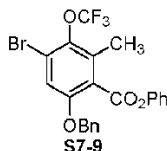


5

Se disolvieron  $s\text{-Bu}_2\text{NH}$  (14,64 ml, 84,85 mmoles, 2 eq.) y  $\text{Et}_3\text{N}\cdot\text{HCl}$  (146 mg, 1,06 mmoles, 0,025 eq.) en THF anhidro (150 ml) y se enfriaron hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  (34,00 ml, 2,5 M en hexano, 85,00 mmoles, 2 eq.). La disolución se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min. y se volvió a enfriar hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió TMEDA (12,75 ml, 85,00 mmoles, 2 eq.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S7-7** (16,61 g, 42,47 mmoles, 1 eq.) en THF (100 ml) a lo largo de 30 min. La reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió rápidamente yoduro de metilo (18,50 ml, 0,30 moles, 7 eq.) a lo largo de un min. La reacción se agitó desde  $-78^\circ\text{C}$  hasta rt durante 2 h, se añadió con cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml), y se concentró. La disolución acuosa se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0% hasta 10% de EtOAc/hexano produjo el producto **S7-8** deseado como un aceite pálido (11,76 g, 69%):  $R_f = 0,60$  (20% de EtOAc/hexano): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,41 (m, 2 H), 7,32-7,25 (m, 1 H), 7,23 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  402,9 (M-H).

10

15



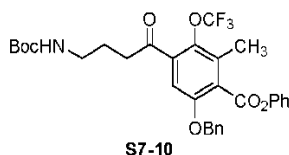
20

25

Al compuesto **S7-8** (12,26 g, 30,26 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (60 ml) a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota  $\text{BBr}_3$  (33,30 ml, 1,0 M en cloruro de metileno, 33,30 mmoles, 1,1 eq.). La reacción se agitó desde  $-78^\circ\text{C}$  hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se agitó a rt durante 15 min. y se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 4). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir el intermedio fenólico **S7-8-a** bruto como un aceite pálido (12,00 g, cuantitativo):  $R_f = 0,70$  (20% de EtOAc/hexano): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,97 (s, 1 H), 7,50-7,44 (m, 2 H), 7,38-7,30 (m, 1 H), 7,25-7,15 (m, 3 H), 2,68 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  388,9 (M-H).

30

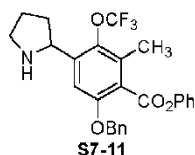
El fenol **S7-8-a** bruto anterior (30,26 mmoles, 1 eq.) se disolvió en DMF (30 ml). Se añadieron carbonato de potasio (8,35 g, 60,50 mmoles, 2 eq.) y bromuro de bencilo (4,31 ml, 36,28 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con agua (600 ml x 1, 100 ml x 1) y salmuera (100 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0% hasta 10% de EtOAc/hexano produjo el producto **S7-9** deseado como un sólido blanco (13,20 g, 91% a lo largo de dos etapas):  $R_f = 0,70$  (20% de EtOAc/hexano): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,43-7,20 (m, 8 H), 7,16 (s, 1 H), 7,03 (d,  $J = 9,1$  Hz, 2 H), 5,12 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  479,0 (M-H).



35

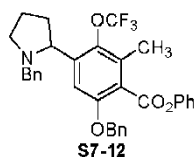
40

Al compuesto **S7-9** (4,81 g, 10,00 mmoles, 1 eq.) en THF a  $0^\circ\text{C}$  se añadió  $i\text{PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (11,54 ml, 1,3 M en THF, 15,00 mmoles, 1,5 eq.) gota a gota durante 10 min. La reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió  $N\text{-Boc}$  pirrolidinona (3,41 ml, 20,00 mmoles, 2 eq.). La reacción se calentó desde  $-78^\circ\text{C}$  hasta rt durante 1 h con agitación. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 ml x 1, 50 ml x 2). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-15% de EtOAc/hexano produjo el producto **S7-10** deseado como un sólido blanco (3,20 g, 56%):  $R_f = 0,40$  (20% de EtOAc/hexano): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47,45-7,30 (m, 6 H), 7,28-7,20 (m, 1 H), 7,08-7,02 (m, 3 H), 6,87 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,00 (br t,  $J = 8,9$  Hz, 2 H), 2,63 (dt,  $J = 2,5, 9,2$  Hz, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,30-1,10 (m, 2 H); MS (ESI)  $m/z$  588,2, (M-H).

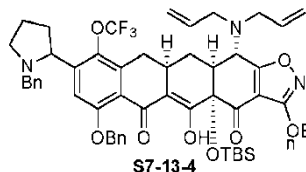


Al compuesto **S7-10** (3,25 g, 5,53 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (5 ml) a 0°C se añadió TFA-cloruro de metileno (10 ml, 1:1, v/v). La disolución de la reacción se agitó a rt durante 30 min. y se concentró hasta sequedad a presión reducida. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) al residuo. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 4). Los extractos de cloruro de metileno combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio imínico cíclico como un aceite pálido (2,73 g): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,20 (m, 9 H), 7,06 (d, *J* = 10,3 Hz, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 4,03 (t, *J* = 7,4 Hz, 2 H), 2,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 2,44 (s, 3 H), 2,11-2,00 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 470,0 (M+H).

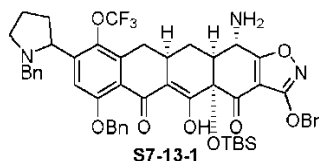
El intermedio anterior se volvió a disolver en metanol (40 ml) y se enfrió hasta 0°C. Se añadió borohidruro de sodio (1,05 g, 27,76 mmoles, 5 eq.). La reacción se agitó a rt durante 30 min. Se añadió borohidruro de sodio adicional (1,00 g x 2). La reacción se agitó a rt durante 30 min. Se añadió HCl acuoso (2 N) hasta pH = 2-3. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 4). Los extractos de cloruro de metileno combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir **S7-11** como un aceite pálido (2,71 g, bruto): MS (ESI) *m/z* 472,1 (M+H).



A una disolución del compuesto **S7-11** (el producto bruto de las etapas anteriores, 0,87 mmoles, 1 eq.) en DCM (3 ml) se añadió PhCHO (106 μl, 1,044 mmoles, 1,2 eq.), HOAc (100 μl, 1,74 mmoles, 2,0 eq.) y STAB (369 mg, 1,74 mmoles, 2,0 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 1 h y 25 min. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml, después 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 2%→10% de EtOAc/hexanos, produjo el producto **S7-12** deseado (272 mg, 56% a lo largo de 3 etapas) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,49-7,46 (m, 3 H), 7,41-7,35 (m, 5 H), 7,32-7,24 (m, 6 H), 7,11-7,10 (m, 2 H), 5,22, 5,18 (ABq, *J* = 11,6 Hz, 2 H), 3,84 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 3,77 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,17-3,10 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,31-2,24 (m, 2 H), 1,91-1,80 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 562,23 (M+H).



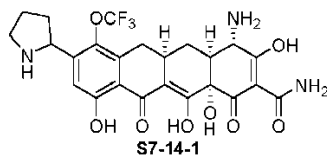
El compuesto **S7-13-4** se preparó con 88% de rendimiento a partir de **S7-12** y *N*-dialileno **S1-9-2** usando el procedimiento general **A**. **S7-13-4** (mezcla de diastereómeros, espuma amarilla): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, diastereómeros ~1:1) δ 16,02 (s, 0,5 H), 16,00 (s, 0,5 H), 7,56-7,14 (m, 11 H), 5,86-5,76 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,28-5,20 (m, 4 H), 5,12 (d, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 3,88-3,76 (m, 2 H), 3,59 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 3,36-3,08 (m, 7 H), 2,99-2,88 (m, 1 H), 2,75-2,64 (m, 1 H), 2,55-2,45 (m, 2 H), 2,35-2,24 (m, 2 H), 2,15 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 1,92-1,79 (m, 2 H), 1,64-1,58 (m, 1 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,85 (s, 4,5), 0,28 (s, 3 H), 0,16 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 1002,49 (M+H).



El compuesto **S7-13-1** se preparó a partir del compuesto **S7-13-4** usando el procedimiento general **B** y los dos diastereómeros se separaron mediante HPLC preparativa en una columna C-18.

**S7-13-1-A** (47%, diastereómero A que eluye más pronto): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,28 (br s, 1 H), 7,62-7,60 (m, 1 H), 7,38-7,16 (m, 9 H), 5,52 (br s, 2 H), 5,30, 5,26 (ABq, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 4,26 (br s, 1 H), 4,05-3,86 (m, 3 H), 2,79-2,71 (m, 2 H), 2,60-2,57 (m, 2 H), 2,40-2,02 (m, 7 H), 1,47-1,28 (m, 1 H), 0,66 (s, 9 H), 0,14 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 922,43 (M+H).

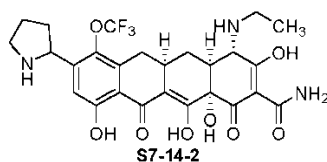
**S7-13-1-B** (39%, diastereómero B que eluye más tarde): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,29 (br s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,36-7,35 (m, 2 H), 7,29-7,11 (m, 4 H), 7,08-7,06 (m, 2 H), 5,52 (br s, 2 H), 5,30-5,11 (m, 4 H), 4,05-3,98 (m, 1 H), 3,83 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,62 (d, *J* = 13,4 Hz, 1 H), 3,54 (t, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 2,82 (dd, *J* = 3,7, 15,3 Hz, 1 H), 2,69-2,58 (m, 2 H), 2,51-2,48 (m, 1 H), 2,29-2,24 (m, 1 H), 2,16-2,00 (m, 3 H), 1,89-1,84 (3 H), 1,42-1,32 (m, 1 H), 0,64 (s, 9 H), 0,13 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 922,43 (M+H).



Los compuestos **S7-14-1-A** y **S7-14-1-B** se prepararon de forma separada a partir de los compuestos **S7-13-1-A** y **S7-13-1-B** correspondientes, usando el procedimiento general **C**.

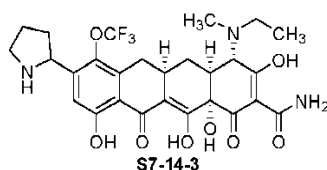
5 **S7-14-1-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro) δ 7,20 (s, 1 H), 4,91-4,83 (m, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,52-3,46 (m, 2 H), 3,20 (dd, *J* = 4,1, 15,6 Hz, 1 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,68-2,65 (m, 1 H), 2,40 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,35-2,18 (m, 4 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540,17 (M+H).

**S7-14-1-B**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro) δ 7,17 (s, 1 H), 4,91 (t, *J* = 9,6 Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,59-3,47 (m, 2 H), 3,18 (dd, *J* = 4,1, 15,6 Hz, 1 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,68-2,64 (m, 1 H), 2,59-2,52 (m, 1 H), 2,40 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,34-2,06 (m, 4 H), 1,64-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 540,18 (M+H).



10 El compuesto **S7-14-2-A** se preparó a partir del compuesto **S7-13-1-A** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S7-14-2-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro) δ 7,19 (s, 1 H), 4,89-4,85 (m, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,52-3,39 (m, 3 H), 3,38-3,32 (m, 1 H), 3,19 (dd, *J* = 4,1, 16,0 Hz, 1 H), 3,01-2,93 (m, 1 H), 2,87-2,84 (m, 1 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,40 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,34-2,16 (m, 4 H), 1,63-1,54 (m, 1 H), 1,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 568,18 (M+H).

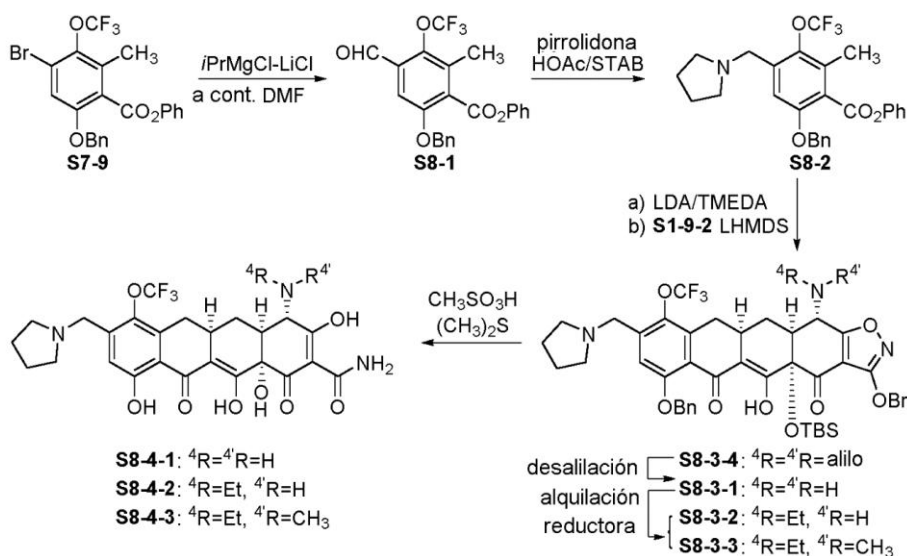
15



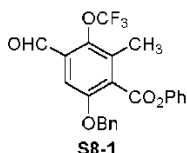
El compuesto **S7-14-3-A** se preparó a partir del compuesto **S7-13-1-A** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**. **S7-14-3-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro, ~1:1 de confórmeros) δ 7,20 (s, 1 H), 4,91-4,85 (m, 1 H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,15 (s, 0,5 H), 3,54-3,44 (m, 3 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,22-3,19 (m, 1 H), 3,05-2,93 (m, 5 H), 2,54-2,48 (m, 1 H), 2,40 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,35-2,16 (m, 4 H), 1,72-1,60 (m, 1 H), 1,44-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 582,21 (M+H).

20

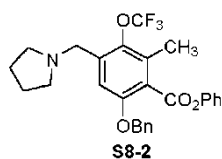
Esquema 8



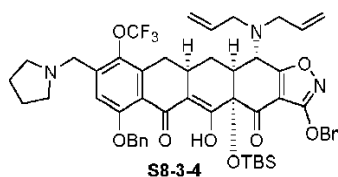
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 8.



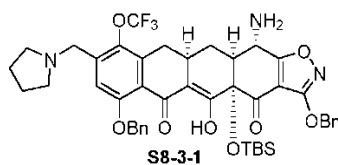
A una disolución de bromuro de **S7-9** (500 mg, 1,04 mmoles, 1 eq.) en THF (5 ml) se añadió disolución de Grignard Turbo (1,3 M en THF, 1,04 ml, 1,35 mmoles, 1,3 eq.) gota a gota a  $\sim -3^{\circ}\text{C}$ . La disolución de la reacción resultante se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h, después se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Una disolución de DMF (160  $\mu\text{l}$ , 2,08 mmoles, 2,0 eq.) en THF (0,6 ml) se añadió gota a gota a por debajo de  $-73^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción resultante se dejó calentar hasta rt lentamente durante 1 h y 40 min. Se añadió  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado, y la mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. El producto **S8-1** bruto (503 mg), MS (ESI)  $m/z$  429,16 (M-H), se usó directamente para la reacción siguiente sin purificación adicional.



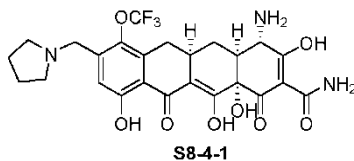
A una disolución del producto **S8-1** bruto anterior (260 mg, 0,537 mmoles, 1 eq.) en DCE (2 ml) se añadió pirrolidina (67  $\mu\text{l}$ , 0,806 mmoles, 1,5 eq.), HOAc (92  $\mu\text{l}$ , 1,61 mmoles, 3,0 eq.) y STAB (228 mg, 1,07 mmoles, 2,0 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 30 min. Después se añadió  $\text{NaHCO}_3$  ac. saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (3 $\times$ 15 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1% $\rightarrow$ 30% de EtOAc/hexanos, produjo el producto **S8-2** deseado (236 mg, 90% a lo largo de 2 etapas) como un sólido blanco: MS (ESI)  $m/z$  486,27 (M+H).



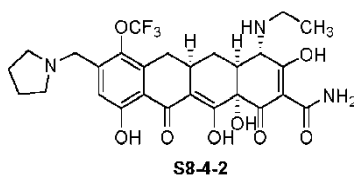
El compuesto **S8-3-4** se preparó con 89% de rendimiento a partir de **S8-2** y *N*-dialilenoa **S1-9-2** usando el procedimiento general **A**. **S8-3-4** (sólido amarillo): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,00 (s, 1 H), 7,52-7,50 (m, 2 H), 7,46-7,44 (m, 2 H), 7,40-7,31 (m, 5 H), 7,26-7,24 (m, 2 H), 5,84-5,74 (m, 2 H), 5,38 (s, 2 H), 5,29, 5,24 (ABq,  $J = 12,8$  Hz, 2 H), 5,21 (d,  $J = 18,6$  Hz, 2 H), 5,10 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2 H), 3,71, 3,62 (ABq,  $J = 15,3$  Hz, 2 H), 3,36-3,32 (m, 2 H), 3,23-3,11 (m, 3 H), 2,96-2,90 (m, 1 H), 2,69 (t,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 2,54-2,40 (m, 7 H), 2,14 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 1,73-1,76 (m, 4 H), 0,84 (s, 9 H), 0,28 (s, 3 H), 0,15 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  926,56 (M+H).



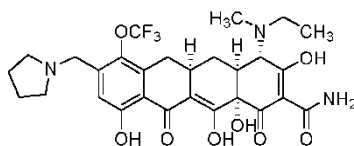
El compuesto **S8-3-1** se preparó con 86% de rendimiento a partir del compuesto **S8-3-4** usando el procedimiento general **B**. **S8-3-1**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,44 (s, 1 H), 7,44-7,37 (m, 4 H), 7,29-7,18 (m, 6 H), 7,15 (br s, 1 H), 5,30, 5,26 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 5,22, 5,14 (ABq,  $J = 12,8$  Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,55 (s, 2 H), 2,91 (dd,  $J = 3,7, 15,9$  Hz, 1 H), 2,69-2,61 (m, 1 H), 2,52 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 2,32 (br s, 4 H), 2,14 (t,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 2,02-1,99 (m, 1 H), 1,65 (br s, 4 H), 1,46-1,38 (m, 1 H), 0,64 (s, 9 H), 0,12 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  846,49 (M+H).



El compuesto **S8-4-1** se preparó a partir del compuesto **S8-3-1** usando el procedimiento general **E**. **S8-4-1**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,27 (s, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,91 (s, 1 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,58-3,52 (m, 1 H), 3,27-3,13 (m, 3 H), 3,04-2,95 (m, 1 H), 2,70-2,66 (m, 1 H), 2,40 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,28-2,17 (m, 3 H), 2,07-2,04 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  554,19 (M+H).

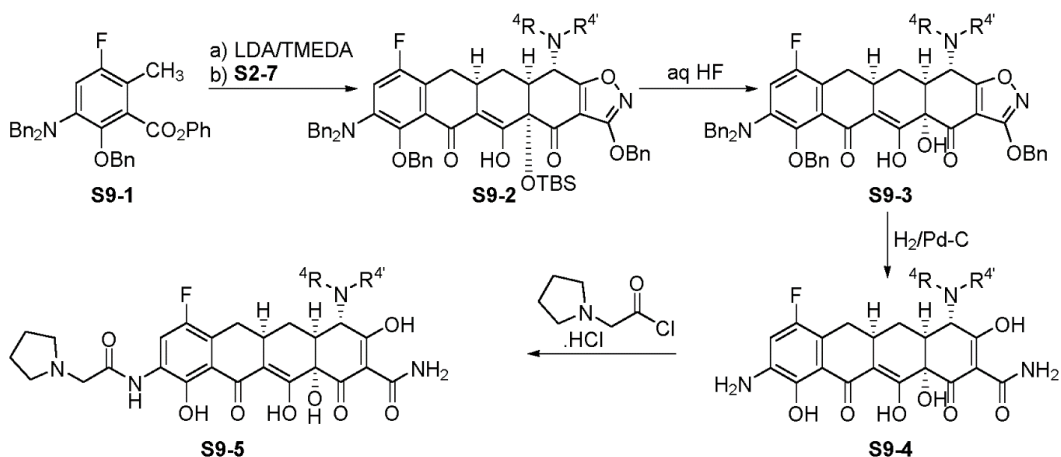
**S8-4-2**

El compuesto **S8-4-2** se preparó a partir del compuesto **S8-4-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **E**. **S8-4-2**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto)  $\delta$  7,25 (s, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,88 (s, 1 H), 3,66-3,60 (m, 1 H), 3,57-3,52 (m, 1 H), 3,46-3,42 (m, 1 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,26-3,12 (m, 3 H), 3,05-2,96 (m, 1 H), 2,88-2,85 (m, 1 H), 2,40 (t,  $J = 15,1$  Hz, 1 H), 2,27-2,16 (m, 3 H), 2,09-2,02 (m, 2 H), 1,63-1,53 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  582,23 (M+H).

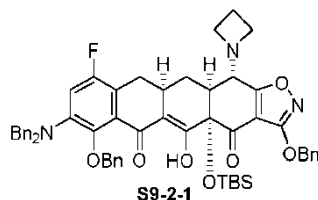
**S8-4-3**

El compuesto **S8-4-3** se preparó a partir del compuesto **S8-4-1** usando los procedimientos generales **D** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **E**. **S8-4-3**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreto, ~1:1 de conformeros)  $\delta$  7,27 (s, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,16 (s, 0,5 H), 3,68-3,62 (m, 1 H), 3,58-3,45 (m, 2 H), 3,38-3,33 (m, 1 H), 3,27-3,11 (m, 3 H), 3,08-2,94 (m, 5 H), 2,40 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,30-2,18 (m, 3 H), 2,10-2,03 (m, 2 H), 1,71-1,60 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  596,24 (M+H).

## Esquema 9



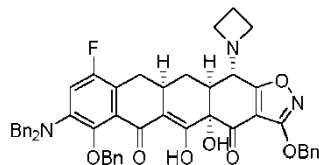
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 9.

**S9-2-1**

A diisopropilamina (36  $\mu\text{l}$ , 0,25 mmoles, 2,5 eq.) en THF a  $-78^\circ\text{C}$  se añadió gota a gota  $n\text{-BuLi}$  (0,16 ml, 1,6 M/hexanos, 0,25 mmoles, 2,5 eq.). La disolución de la reacción se agitó a  $0^\circ\text{C}$  durante 10 min. y se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ . Se añadió TMEDA (39  $\mu\text{l}$ , 0,26 mmoles, 2,6 eq.), seguido de la adición gota a gota durante 5 min. de una disolución de THF (3 ml) del compuesto **S9-1** (133 mg, 0,25 mmoles, 2,5 eq., documento WO2010126607). La disolución de la reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió gota a gota compuesto **S2-7-1** (45 mg, 0,10 mmoles, 1 eq.,  $^4\text{R}^4\text{RN} = \text{azetidino}$ , en 2 ml THF). La disolución de la reacción se agitó desde  $-78^\circ\text{C}$  hasta  $0^\circ\text{C}$  durante 1 h, se añadió con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice con 0%-8% de EtOAc-hexano para producir el producto **S9-2-1** deseado como un sólido amarillo (43 mg, 51%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,44 (s, 1 H), 7,60-7,10 (m, 20 H), 6,64 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 5,39 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 5,35 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 5,20 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1 H), 5,07 (d,  $J = 9,9$  Hz, 1 H), 4,33 (d,  $J = 14,6$  Hz, 2 H), 4,20 (d,  $J = 14,6$  Hz, 2 H), 3,61 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 3,55-3,45 (m, 2 H), 3,40-

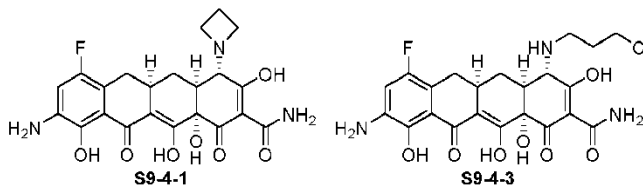
## ES 2 712 476 T3

3,32 (m, 2 H), 3,01 (dd,  $J = 4,4, 15,2$  Hz, 1 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,35-1,55 (m, 6 H), 0,80 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  932,5 (M+H).



**S9-3-1**

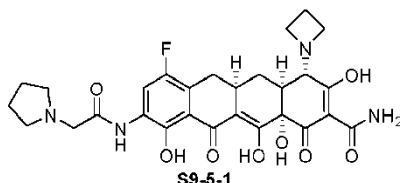
- 5 A una disolución de THF (1,5 ml) del compuesto **S9-2-1** (43 mg, 0,046 mmoles) en un vial de polipropileno se añadió HF acuoso al 48% (0,5 ml). La disolución de la reacción se agitó a rt durante 2 h y se añadió en  $K_2HPO_4$  acuoso (5 g en 20 ml agua), con agitación. La mezcla se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Los extractos de EtOAc se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron para producir el compuesto **S9-3-1** como un sólido naranja: MS (ESI)  $m/z$  818,5 (M+H).



**S9-4-1**

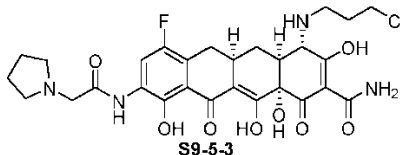
**S9-4-3**

- 10 El compuesto **S9-3-1** (0,046 mmoles, 1 eq.) se disolvió en metanol-dioxano (4 ml, 7:1, v/v). Se añadieron HCl (1 ml, 0,5 N en metanol) y Pd al 10%-C (11 mg, 0,005 mmoles, 0,1 eq.). La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno y se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 2 h. El catalizador se separó por filtración con una almohadilla de Celite y se lavó con metanol (2 ml x 3). El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna PolymerX con 0%-35% de acetonitrilo-HCl acuoso 0,05 N durante 20 min. para producir el compuesto deseado **S9-4-1** como un sólido amarillo (15 mg, 61%): MS (ESI)  $m/z$  460,2 (M+H). La muestra contenía una cantidad pequeña de producto de anillo abierto **S9-4-3**: MS (ESI)  $m/z$  496,3 (M+H).



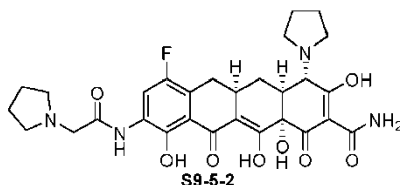
**S9-5-1**

- 20 El compuesto **S9-4-1** (15 mg, 0,028 mmoles, 1 eq.) se disolvió en acetonitrilo-DMPU (1 ml, 1:3, v/v). Se añadió cloruro de pirrolidinilacetilo (6 mg, sal de HCl, 0,032 mmoles, 1,2 eq.). La disolución de la reacción se agitó a rt durante 1 h y se añadió en éter dietílico (50 ml) con agitación rápida. El precipitado se recogió en una almohadilla de Celite pequeña, se lavó con más éter dietílico (5 ml x 4), y se eluyó con metanol (5 ml x 3). El eluyente metanólico se recogió y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una columna PolymerX con 0%-35% de acetonitrilo-HCl acuoso 0,05 N durante 20 min. para producir el producto **S9-5-1** deseado como un sólido amarillo (5 mg, sal de bis-HCl, 31%): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,21 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H); 4,64-4,54 (m, 2 H), 4,34 (s, 2 H), 4,27-4,15 (m, 2 H), 4,12 (s, 1 H), 3,83-3,75 (m, 2 H), 3,55-2,50 (m, 6 H), 2,40-2,00 (m, 6 H), 1,60-1,48 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  571,2 (M+H).



**S9-5-3**

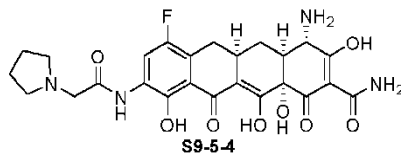
- 30 El compuesto **S9-5-3** se aisló a partir de la preparación de compuesto **S9-5-1** como un sólido amarillo (2 mg, sal de bis-HCl): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,23 (d,  $J = 11,0$  Hz, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,90 (s, 1 H), 3,82-3,74 (m, 2 H), 3,71 (t,  $J = 6,1$  Hz, 2 H), 3,55-2,80 (m, 7 H), 2,31-2,00 (m, 8 H), 1,64-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  607,2 (M+H).



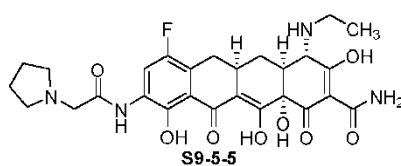
**S9-5-2**

Usando procedimientos similares, el compuesto **S9-5-2** se preparó a partir del precursor anular D **S9-1** y enona **S2-7-2** como un sólido amarillo (sal de bis-HCl): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,23 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,00 (s, 1 H), 3,98-3,65 (m, 4 H), 3,50-2,95 (m, 7 H), 2,45-1,95 (m, 10 H), 1,68-1,55 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 585,3 (M+H).

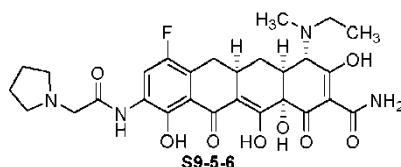
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del precursor anular D completamente ensamblado y *N*-di-alilenoa **S1-9-2** usando los procedimientos generales **A**, **B**, **D-1**, y **E**.



- 10 **S9-5-4**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 8,22 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,89 (s, 1 H), 3,82-3,76 (m, 2 H), 3,23-3,12 (m, 3 H), 3,02-2,94 (m, 1 H), 2,67-2,64 (m, 1 H), 2,32-2,14 (m, 4 H), 2,12-2,02 (m, 2 H), 1,63-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 531,31 (M+H).

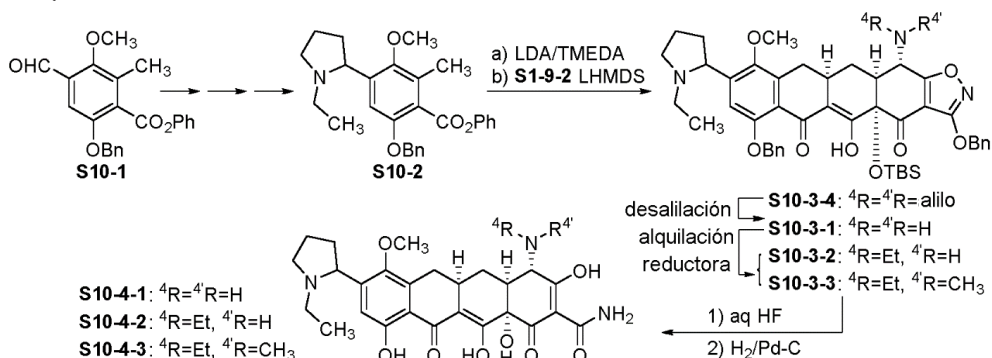


- S9-5-5**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 8,22 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,82-3,76 (m, 2 H), 3,47-3,32 (m, 2 H), 3,24-3,11 (m, 3 H), 3,04-2,97 (m, 1 H), 2,86-2,82 (m, 1 H), 2,31-2,14 (m, 4 H), 2,12-2,03 (m, 2 H), 1,62-1,52 (m, 1 H), 1,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 559,27 (M+H).

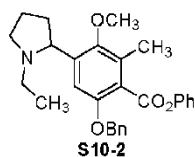


- 15 **S9-5-6**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro, ~1:1 de confómeros) δ 8,23 (d, *J* = 11,0 Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,82-3,76 (m, 2 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,37-3,30 (m, 1 H), 3,23-3,13 (m, 3 H), 3,06-2,93 (m, 5 H), 2,32-2,14 (m, 4 H), 2,12-2,06 (m, 2 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,33 (M+H).

Esquema 10



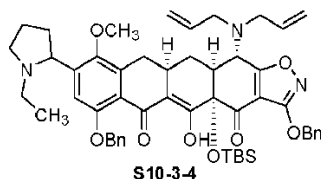
- 20 Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 10.



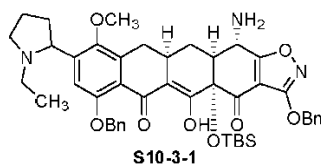
- 25 El compuesto **S10-2** se sintetizó a partir de **S10-1** (preparado usando procedimientos bibliográficos que incluyen el documento WO 2010129057) según los procedimientos similares usados para la preparación de **S4-12**. Compuesto **S10-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47-7,45 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 5 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,20 (br s, 1 H), 7,12-7,09 (m, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,64 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 2,64-2,55 (m, 1 H), 2,39

## ES 2 712 476 T3

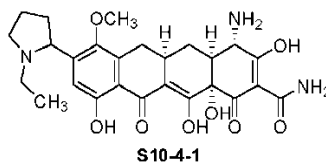
(s, 3 H), 2,28-2,17 (m, 2 H), 2,11-2,03 (m, 1 H), 1,93-1,83 (m, 2 H), 1,64-1,55 (m, 1 H), 1,03 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  446,42 (M+H).



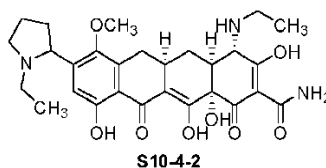
- 5 El compuesto **S10-3-4** se preparó con 68% de rendimiento a partir de **S10-2** y *N*-dialilenona **S1-9-2** usando el procedimiento general **A**. **S10-3-4** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,16 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 4 H), 7,40-7,21 (m, 7 H), 5,86-5,76 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,23-5,07 (m, 6 H), 4,12 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1 H), 3,66 (s, 3 H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,35-3,33 (m, 3 H), 3,24-3,14 (m, 3 H), 2,96-2,90 (m, 1 H), 2,61 (t,  $J = 15,3$  Hz, 1 H), 2,52-2,40 (m, 3 H), 2,25-2,11 (m, 4 H), 1,94-1,82 (m, 2 H), 1,62-1,54 (m, 1 H), 0,98 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  886,60 (M+H).



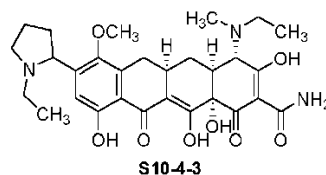
- 10 El compuesto **S10-3-1** se preparó con 78% de rendimiento a partir del compuesto **S10-3-4** usando el procedimiento general **B**. **S10-3-1** (diastereómero único) RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,54 (s, 1 H), 7,42-7,41 (m, 2 H), 7,37-7,34 (m, 2 H), 7,27-7,15 (m, 7 H), 5,29, 5,25 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 5,16, 5,07 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 3,82 (br s, 1 H), 3,61 (t,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 3,48 (s, 3 H), 3,32-3,28 (m, 1 H), 2,95 (dd,  $J = 4,3, 15,3$  Hz, 1 H), 2,69-2,59 (m, 1 H), 2,52-2,43 (m, 2 H), 2,18-1,98 (m, 5 H), 1,88-1,73 (m, 2 H), 1,56-1,38 (m, 2 H), 0,90 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 0,63 (s, 9 H), 0,11 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  806,51 (M+H).



- 15 El compuesto **S10-4-1** se preparó a partir del compuesto **S10-3-1** usando el procedimiento general **C**. **S10-4-1** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,09 (s, 1 H), 3,90 (s, 1 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,37-3,30 (m, 1 H), 3,28-3,07 (m, 3 H), 3,00-2,91 (m, 1 H), 2,67-2,54 (m, 2 H), 2,41 (t,  $J = 14,2$  Hz, 1 H), 2,34-2,21 (m, 5 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,25 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  514,28 (M+H).



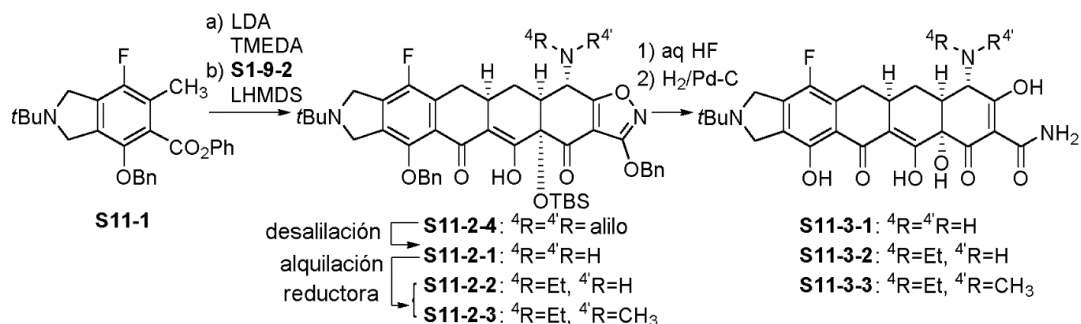
- 20 El compuesto **S10-4-2** se preparó a partir del compuesto **S10-3-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S10-4-2** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  7,10 (s, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,85-3,80 (m, 1 H), 3,68 (s, 3 H), 3,46-3,31 (m, 3 H), 3,27-3,07 (m, 3 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,86-2,83 (m, 1 H), 2,62-2,55 (m, 1 H), 2,39 (t,  $J = 14,2$  Hz, 1 H), 2,34-2,22 (m, 5 H), 1,64-1,55 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H), 1,25 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  542,35 (M+H).



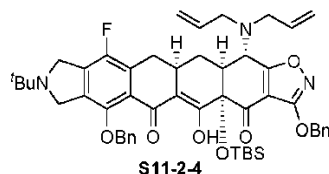
- 25 El compuesto **S10-4-3** se preparó a partir del compuesto **S10-3-1** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**. **S10-4-3** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  7,11 (s, 1 H), 4,24 (s, 0,5 H), 4,14 (s, 0,5 H), 3,86-3,80 (m, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,53-3,47 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 2 H), 3,29-3,07 (m, 3 H), 3,02-2,94 (m, 5 H), 2,62-2,57 (m, 1 H), 2,40 (t,  $J = 15,1$  Hz, 1 H), 2,34-2,24 (m, 5 H), 1,73-1,61 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H), 1,25 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  556,37 (M+H).



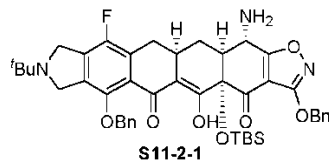
## Esquema 11



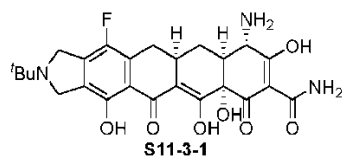
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 11.



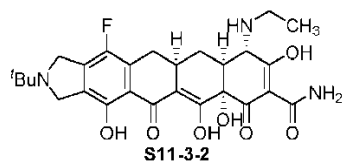
5 El compuesto **S11-2-4** se sintetizó con 71% de rendimiento a partir de **S11-1** (preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluyen el documento WO 2011123536) y *N*-dialilenona **S11-9-2** usando el procedimiento general **A**. **S11-2-4**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,00 (s, 1 H), 7,51-7,49 (m, 2 H), 7,40-7,31 (m, 8 H), 5,86-5,76 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,22 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 4,12 (d, *J* = 9,8 Hz, 2 H), 4,90 (s, 2 H), 4,13-4,03 (m, 3 H), 3,93-3,80 (m, 2 H), 3,34-3,12 (m, 5 H), 3,02-2,96 (m, 1 H), 2,62 (t, *J* = 15,3 Hz, 1 H), 2,55-2,41 (m, 2 H), 2,14 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 1,12 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,26 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 874,57 (M+H).



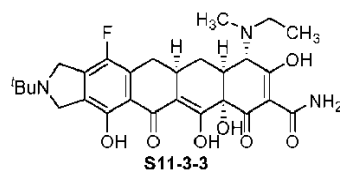
10 El compuesto **S11-2-1** se preparó con 44% de rendimiento a partir del compuesto **S11-2-4** usando el procedimiento general **B**. **S11-2-1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 16,45 (s, 1 H), 7,39-7,33 (m, 4 H), 7,30-7,23 (m, 6 H), 7,16 (s, 1 H), 5,30, 5,26 (ABq, *J* = 12,2 Hz, 2 H), 4,98, 4,84 (ABq, *J* = 11,0 Hz, 2 H), 4,03 (br s, 2 H), 3,84 (br s, 3 H), 2,95-2,91 (m, 1 H), 2,72-2,64 (m, 1 H), 2,53-2,51 (m, 1 H), 2,14-2,02 (m, 2 H), 1,50-1,42 (m, 1 H), 1,04 (s, 9 H), 0,65 (s, 9 H), 0,11 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 794,49 (M+H).



20 El compuesto **S11-3-1** se preparó a partir del compuesto **S11-2-1** usando el procedimiento general **C**. **S11-3-1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto) δ 4,87 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,88 (s, 1 H), 3,20-3,16 (m, 1 H), 3,03-2,97 (m, 1 H), 2,65 (d, *J* = 12,4 Hz, 1 H), 2,33 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,26-2,22 (m, 1 H), 1,64-1,54 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 502,27 (M+H).



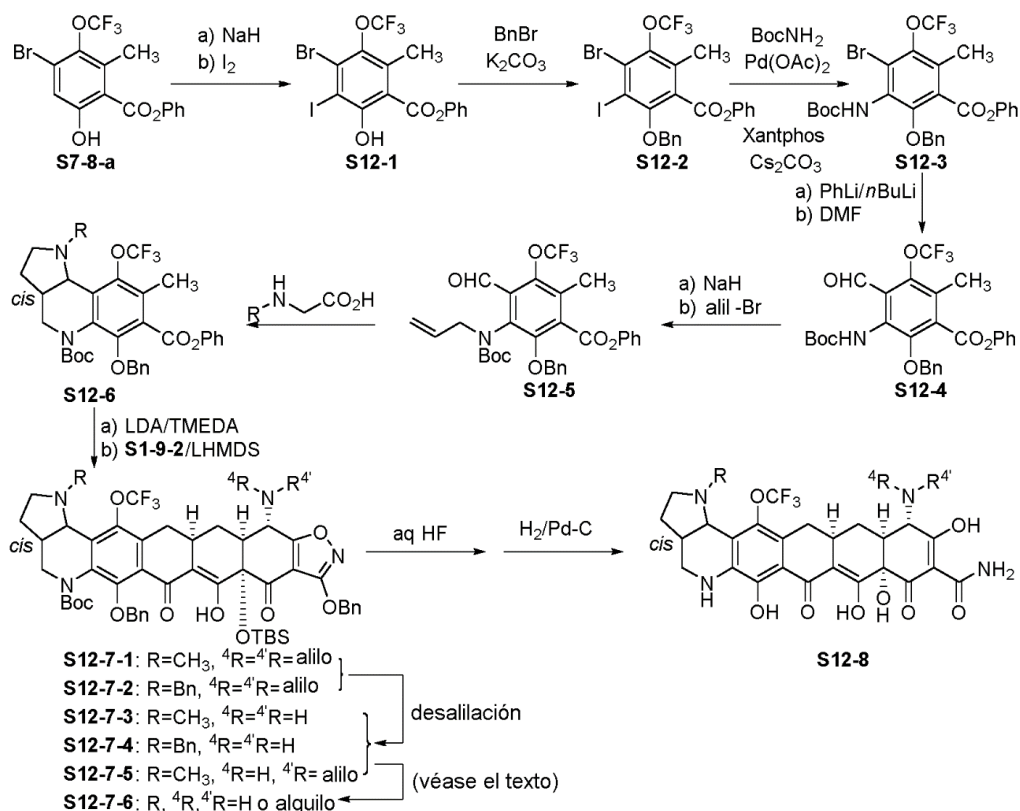
25 El compuesto **S11-3-2** se preparó a partir del compuesto **S11-2-1** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S11-3-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto) δ 4,87 (s, 2 H), 4,74 (s, 2 H), 3,86 (s, 1 H), 3,47-3,30 (m, 2 H), 3,19-3,15 (m, 1 H), 3,05-2,98 (m, 1 H), 2,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,32 (t, *J* = 15,1 Hz, 1 H), 2,25-2,21 (m, 1 H), 1,62-1,52 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 1,36 (t, *J* = 6,9 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 530,28 (M+H).



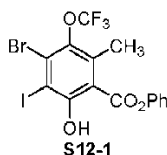
El compuesto **S11-3-3** se preparó a partir del compuesto **S11-2-1** usando el procedimiento general **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**. **S11-3-3**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro, ~1:1 de conforméros)  $\delta$  4,87 (s, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,52-3,44 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,22-3,18 (m, 1 H), 3,11-2,93 (m, 5 H), 2,36-2,21 (m, 2 H), 1,70-1,59 (m, 1 H), 1,52 (s, 9 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 544,33 (M+H).

5

## Esquema 12

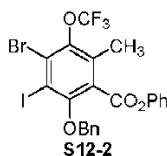


Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 12.



10 Al fenol **S7-8-a** (5,20 mmoles, 1 eq., obtenido a partir del tratamiento de 2,50 g del éter bencílico correspondiente con TFA/anisol, que contiene impurezas inseparables, ~75% puro) en tolueno (20 ml) a rt se añadió NaH (0,83 g, 20,80 mmoles, 60% en aceite mineral, 4 eq.) en porciones pequeñas. La mezcla se agitó a rt durante 20 min. Se añadió yodo (5,28 g, 20,80 mmoles, 4 eq.). La mezcla de reacción se agitó a rt toda la noche, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con HCl acuoso 1 N (100 ml x 1), Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 5% (100 ml x 2), y salmuera (100 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida para producir el producto **S12-1** bruto como un aceite pálido: R<sub>f</sub> 0,45 (10% de EtOAc/hexano); MS (ESI) *m/z* 514,8 (M-H).

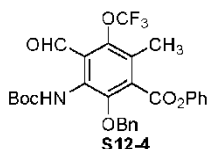
15



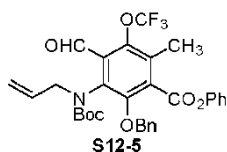
Al fenol **S12-1** bruto anterior (5,20 mmoles, 1 eq.) en DMF (10 ml) a rt se añadió carbonato de potasio (1,44 g, 10,44 mmoles, 2 eq.) y bromuro de bencilo (0,74 ml, 6,23 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 3 h, se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con agua (200 ml x 1, 100 ml x 1) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-3% de EtOAc/hexano produjo el producto **S12-2** deseado como un aceite pálido (3,48 g):  $R_f$  0,55 (10% de EtOAc/hexano): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,55-7,00 (m, 10 H), 5,11 (s, 2 H), 2,44 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  604,8 (M-H).



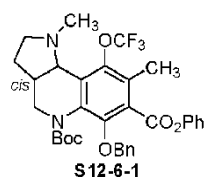
Al compuesto **S12-2** (5,20 mmoles, 90% pure) se añadió carbonato de cesio (2,54 g, 7,80 mmoles, 1,5 eq.),  $BocNH_2$  (0,67 g, 5,70 mmoles, 1,1 eq.), Xantphos (1,20 g, 2,07 mmoles, 0,4 eq.),  $Pd(OAc)_2$  (224 mg, 1,00 mmoles, 0,2 eq.), y dioxano anhidro (10 ml). Se burbujeó nitrógeno gaseoso a través de la mezcla durante 5 min. La vasija de reacción se cerró herméticamente y se calentó a  $80^\circ C$  durante 48 h con agitación vigorosa. Tras enfriar hasta rt, se añadió agua (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x1, 50 ml x 2). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-15% de EtOAc/hexano produjo el producto **S12-3** deseado como un sólido blanco (0,87 g, 28% de rendimiento total):  $R_f$  0,25 (10% de EtOAc/hexano): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,45-7,20 (m, 8 H), 7,03 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 6,07 (br s, 1 H), 5,03 (s, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,46 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  594,0 (M-H).



Al compuesto **S12-3** (0,68 g, 1,14 mmoles, 1 eq.) en THF anhidro (6 ml) a  $-78^\circ C$  se añadió  $PhLi$  (0,95 ml, 1,80 M/ $nBu_2O$ , 1,71 mmoles, 1,5 eq.) gota a gota durante 1 min. Tras agitar a  $-78^\circ C$  durante 10 min., se añadió  $nBuLi$  (0,86 ml, 1,60 M/hexano, 1,38 mmoles, 1,2 eq.) gota a gota durante 2 min. La reacción se agitó a  $-78^\circ C$  durante 5 min. Se añadió gota a gota DMF seca (0,26 ml, 3,36 mmoles, 3 eq.). La reacción se agitó desde  $-78^\circ C$  hasta  $0^\circ C$  durante 1 h y se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-15% de EtOAc/hexano produjo el producto **S12-4** deseado como un sólido pálido (232 mg, 37%):  $R_f$  0,33 (10% de EtOAc/hexano): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,21 (s, 1 H), 7,90 (br s, 1 H), 7,45-7,20 (m, 8 H), 7,05 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2 H), 5,00 (s, 2 H), 2,42 (s, 3 H), 1,43 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  544,2 (M-H). Nota: El uso de cantidades reducidas de  $PhLi$  y  $n-BuLi$  pueden aumentar potencialmente el rendimiento del producto.



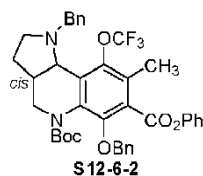
Al compuesto **S12-4** (232 mg, 0,43 mmoles, 1 eq.) en DMF seca (2 ml) a rt se añadió  $NaH$  (21 mg, 60% en aceite mineral, 0,52 mmoles, 1,2 eq.). Tras agitar a rt durante 30 min., se añadió bromuro de alilo (56  $\mu$ l, 0,64 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h, se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con agua (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-8% de EtOAc/hexano produjo el producto **S12-5** deseado como un aceite pálido (206 mg, 82%):  $R_f$  0,45 (10% de EtOAc/hexano): RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,16 (s, 1 H), 7,40-6,95 (m, 10 H), 5,95-5,75 (m, 1 H), 5,10-4,85 (m, 4 H), 4,64, 4,28 (dd, dd,  $J = 5,5, 12,8$  Hz,  $J = 4,9, 12,2$  Hz, 1 H), 4,00, 3,89 (dd, dd,  $J = 8,1, 10,2$  Hz,  $J = 8,6, 12,8$  Hz, 1 H), 2,46, 2,43 (s, s, 3 H), 1,53, 1,50 (s, s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  584,2 (M-H).



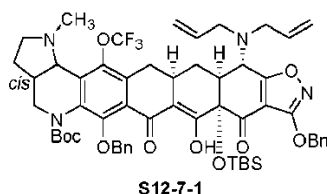
Al compuesto **S12-5** (206 mg, 0,35 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió *N*-metilglicina (47 mg, 0,53 mmoles, 1,5 eq.). La mezcla se calentó a  $100^\circ C$  durante 24 h. Tras enfriar hasta rt, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml),

## ES 2 712 476 T3

- 5 se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml x 2) y salmuera (50 ml x 1), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró a presión reducida. La cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice con 0-15% de EtOAc/hexano produjo el producto **S12-6-1** deseado como una espuma blanca (190 mg, 89%):  $R_f$  0,50 (10% de EtOAc/hexano): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ancho y complejo debido a la presencia de diversos rotámeros y/o conforméromos: MS (ESI)  $m/z$  613,3 (M+H).



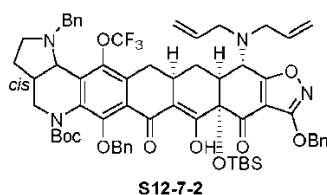
El compuesto **S12-6-2** se preparó de forma similar a partir de **S12-5** y *N*-bencilglicina: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ), ancho y complejo debido a la presencia de diversos rotámeros y/o conforméromos: MS (ESI)  $m/z$  689,3 (M+H).



- 10 El compuesto **S12-7-1** se preparó a partir de **S12-6-1** y *N*-dialilfenona **S1-9-2** usando el procedimiento general **A**, y los dos diastereómeros se separaron.

**S12-7-1-A** (52% de rendimiento, diastereómero menos polar mediante TLC, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  1053,55 (M+H).

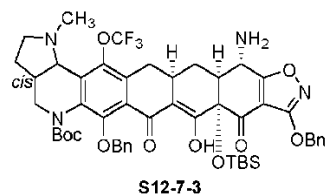
- 15 **S12-7-1-B** (18% de rendimiento, diastereómero menos polar mediante TLC, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  1053,55 (M+H).



El compuesto **S12-7-2** se preparó a partir de **S12-6-2** y *N*-dialilfenona **S1-9-2** usando el procedimiento general **A** y los dos diastereómeros se separaron.

- 20 **S12-7-2-A** (52% de rendimiento, diastereómero menos polar mediante TLC, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  1129,58 (M+H).

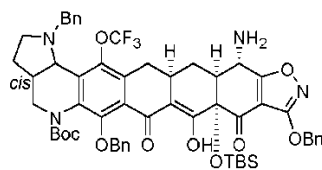
**S12-7-2-B** (18% de rendimiento, diastereómero menos polar mediante TLC, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  1129,58 (M+H).



- 25 Los compuestos **S12-7-3-A** y **S12-7-3-B** se prepararon de forma separada a partir de los compuestos **S12-7-1-A** y **S12-7-1-B** correspondientes, usando el procedimiento general **B**.

**S12-7-3-A** (92% de rendimiento, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  973,54 (M+H).

**S12-7-3-B** (42% de rendimiento, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  973,51 (M+H).

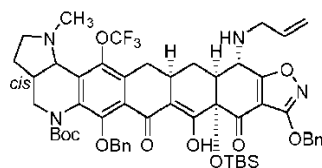


S12-7-4

Los compuestos **S12-7-4-A** y **S12-7-4-B** se prepararon de forma separada a partir de los compuestos **S12-7-2-A** y **S12-7-2-B** correspondientes, usando el procedimiento general **B**.

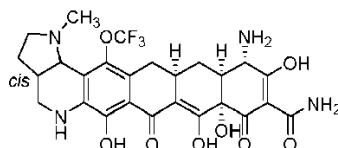
**S12-7-4-A** (54% de rendimiento, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  1049,60 (M+H).

5 **S12-7-4-B** (25% de rendimiento, rotámeros): MS (ESI)  $m/z$  1049,61 (M+H).



S12-7-5-A

Una mezcla de Pd(dba)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,0097 mmoles, 0,1 eq.) y DPPB (4,1 mg, 0,0097 mmoles, 0,1 eq.) se disolvió en THF (1 ml). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt en nitrógeno durante 10 min., y se añadió a una disolución del compuesto **S12-7-1-A** (102 mg, 0,097 mmoles, 1 eq.) y ácido 2-mercaptobenzoico (19,4 mg, 0,126 mmoles, 1,3 eq.) en THF (1 ml). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt en nitrógeno toda la noche. Se añadieron más Pd(dba)<sub>2</sub> (5,6 mg, 0,0097 mmoles, 0,1 eq.) y DPPB (4,1 mg, 0,0097 mmoles, 0,1 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt toda la noche. Después se añadió NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19 × 50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con 0,1% de HCO<sub>2</sub>H; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con 0,1% de HCO<sub>2</sub>H; volumen de inyección: 3,0 ml (CH<sub>3</sub>CN); gradiente: 20→100% de B en A durante 10 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el producto **S12-7-5-A** deseado (13,6 mg, 14%, MS (ESI)  $m/z$  1013,51 (M+H)) junto con producto de di-desalilación **S12-7-3-A** (23,6 mg) y material de partida (61,7 mg).

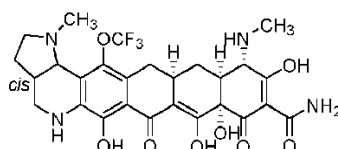


S12-8-1

Los compuestos **S12-8-1-A** y **S12-8-1-B** se prepararon de forma separada a partir de los compuestos correspondientes **S12-7-3-A** y **S12-7-3-B**, usando el procedimiento general **C**.

25 **S12-8-1-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 4,74 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 2 H), 3,16-3,07 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,94-2,87 (m, 2 H), 2,66 (d,  $J$  = 13,3 Hz, 1 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,28-2,22 (m, 2 H), 2,12-2,04 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  581,24 (M+H).

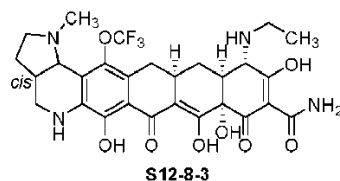
30 **S12-8-1-B**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 4,75 (d,  $J$  = 7,3 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,73-3,65 (m, 1 H), 3,36-3,30 (m, 2 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 3,01-2,90 (m, 2 H), 2,64 (d,  $J$  = 11,9 Hz, 1 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,28 (t,  $J$  = 14,8 Hz, 1 H), 2,22-2,18 (m, 1 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,61-1,52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  581,29 (M+H).



S12-8-2-A

35 El compuesto **S12-8-2-A** se preparó a partir del compuesto **S12-7-5-A** correspondiente usando los procedimientos generales **D-1** (con formaldehído), **B** y **C**. **S12-8-2-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro) δ 4,76 (d,  $J$  = 6,9 Hz, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,73-3,68 (m, 1 H), 3,39-3,30 (m, 2 H), 3,15-3,07 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,96-2,92 (m, 2 H), 2,92 (s, 3 H), 2,85-2,79 (m, 1 H), 2,56-2,48 (m, 1 H), 2,30-2,19 (m, 2 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  595,27 (M+H).

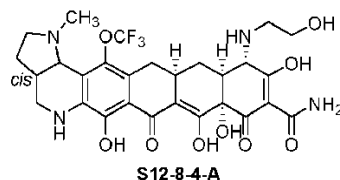
## ES 2 712 476 T3



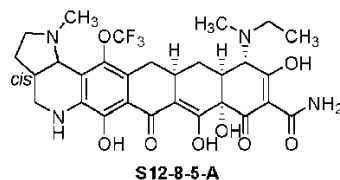
Los compuestos **S12-8-3-A** y **S12-8-3-B** se prepararon de forma separada a partir de los compuestos **S12-7-3-A** y **S12-7-3-B** correspondientes, usando los procedimientos generales **D1** (con acetaldehído) y **C**.

5 **S12-8-3-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,73-3,67 (m, 1 H), 3,48-3,32 (m, 4 H), 3,16-3,06 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 2,96-2,89 (m, 2 H), 2,85 (d,  $J = 12,4$  Hz, 1 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,28-2,21 (m, 2 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,59-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  609,27 (M+H).

10 **S12-8-3-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,70-3,64 (m, 1 H), 3,44-3,30 (m, 4 H), 3,13-3,05 (m, 2 H), 3,00 (s, 3 H), 3,00-2,94 (m, 2 H), 2,82 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,54-2,47 (m, 1 H), 2,27 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,21-2,16 (m, 1 H), 2,12-2,06 (m, 1 H), 1,60-1,50 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  609,29 (M+H).

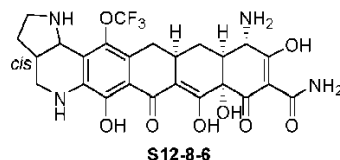


15 El compuesto **S12-8-4-A** se preparó a partir del compuesto **S12-7-3-A** usando los procedimientos generales **D-1** (con *tert*-butildimetilsililoxi)acetaldehído) y **C**. **S12-8-4-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 4,00 (s, 1 H), 3,90-3,82 (m, 2 H), 3,72-3,66 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 3,38-3,32 (m, 2 H), 3,14-3,06 (m, 2 H), 2,99 (s, 3 H), 2,96-2,86 (m, 3 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,29-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  625,30 (M+H).



20 El compuesto **S12-8-5-A** se preparó a partir del compuesto **S12-7-3-A** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**.

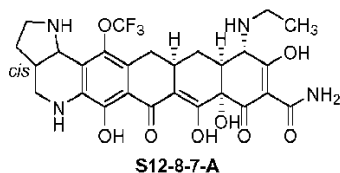
**S12-8-5-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, ~1:1 de confórmeros)  $\delta$  4,75 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 4,23 (s, 0,5 H), 4,14 (s, 0,5 H), 3,74-3,68 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 1 H), 3,39-3,32 (m, 3 H), 3,16-3,09 (m, 2 H), 3,02-2,90 (m, 9 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,30-2,20 (m, 2 H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  623,32 (M+H).



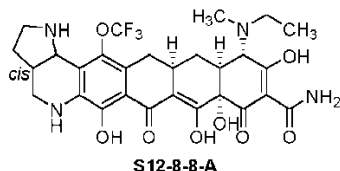
25 Los compuestos **S12-8-6A** y **S12-8-6B** se prepararon de forma separada a partir de los compuestos **S12-7-4-A** y **S12-7-4-B** correspondientes, usando el procedimiento general **C**.

30 **S12-8-6-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  4,83 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,45-3,36 (m, 3 H), 3,07 (dd,  $J = 4,1, 15,1$  Hz, 1 H), 2,97 (dd,  $J = 11,2, 12,8$  Hz, 1 H), 2,90-2,75 (m, 2 H), 2,66-2,64 (m, 1 H), 2,44-2,35 (m, 1 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,62-1,52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  567,28 (M+H).

**S12-8-6-B**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  4,81 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 1 H), 3,44-3,37 (m, 3 H), 3,05 (dd,  $J = 3,7, 15,1$  Hz, 1 H), 2,98-2,91 (m, 2 H), 2,80-2,72 (m, 1 H), 2,65 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,28-2,18 (m, 2 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,60-1,51 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  567,26 (M+H).

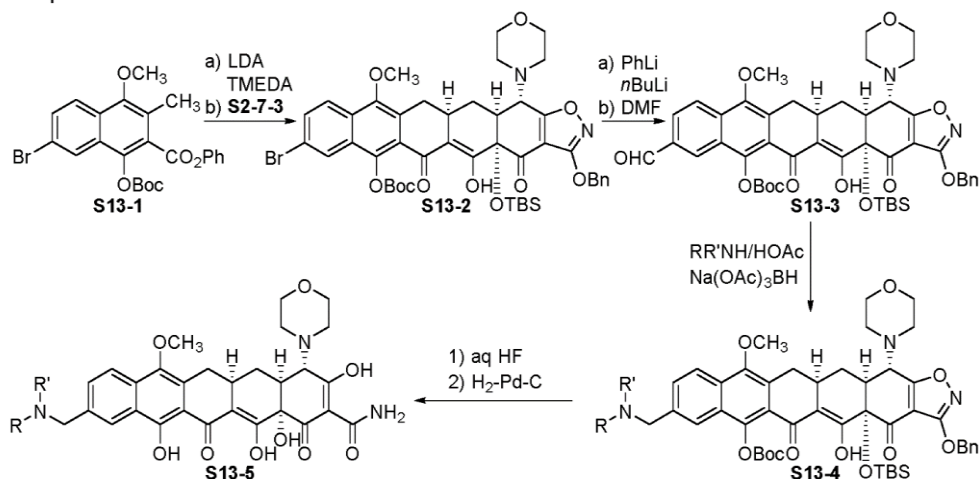


5 El compuesto **S12-8-7-A** se preparó a partir del compuesto **S12-7-4-A** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **C**. **S12-8-7-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro)  $\delta$  4,81 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,45-3,33 (m, 5 H), 3,04 (dd,  $J = 4,1, 15,1$  Hz, 1 H), 2,96 (dd,  $J = 11,0, 12,4$  Hz, 1 H), 2,90-2,74 (m, 3 H), 2,42-2,33 (m, 1 H), 2,29-2,19 (m, 2 H), 2,13-2,05 (m, 1 H), 1,58-1,48 (m, 1 H), 1,35 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  595,31 (M+H).

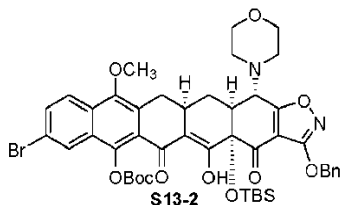


10 El compuesto **S12-8-8-A** se preparó a partir del compuesto **S12-7-4-A** usando los procedimientos generales **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **C**. **S12-8-8-A**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , sal de hidrocloreuro, ~1:1 de conforméros)  $\delta$  4,82 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,53-3,35 (m, 5 H), 3,07 (dd,  $J = 4,1, 15,6$  Hz, 1 H), 3,02-2,93 (m, 6 H), 2,82-2,77 (m, 1 H), 2,43-2,34 (m, 1 H), 2,31-2,20 (m, 2 H), 2,14-2,06 (m, 1 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,42-1,34 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  609,33 (M+H).

## Esquema 13

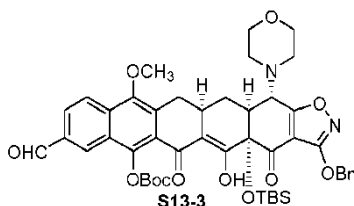


Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 13.

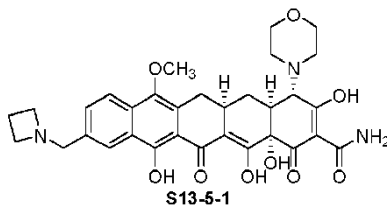


15  
20  
25 A una disolución del compuesto **S13-1** (100 mg, 0,205 mmoles, 1,5 eq., preparado según los procedimientos de la bibliografía que incluyen J. Med. Chem., 2011, 54, 3704) y enona **S2-7-3** (72 mg, 0,136 mmoles, 1,0 eq.) en THF (3 ml) se añadió una disolución de LDA en THF (~1,2 M, 2,73 ml, 0,34 mmoles, 2,5 eq.) gota a gota vía una jeringuilla a  $-78^\circ\text{C}$ . La disolución naranja-roja resultante se dejó calentar gradualmente hasta  $-10^\circ\text{C}$ . A la se añadió reacción una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml). La mezcla de reacción se extrajo con DCM ( $3 \times 15$  ml). La fase orgánica combinada se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ ,  $19 \times 50$  mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; volumen de inyección: 3,0 ml ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ); gradiente: 85  $\rightarrow$  100% de B en A a lo largo de 8 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y se concentraron para producir el producto **S13-2** deseado (52,8 mg, 42%, sólido amarillo): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,94 (s, 1 H), 8,24 (br s, 1 H), 7,94 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 7,69 (dd,  $J = 1,8, 8,5$  Hz, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,39-7,32 (m, 3 H),

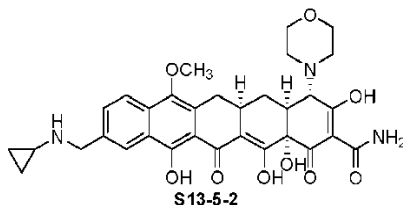
5,37, 5,33 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 3,96 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,77-3,71 (m, 4 H), 3,46 (dd,  $J = 4,3, 15,3$  Hz, 1 H), 3,08-3,02 (m, 3 H), 2,65-2,49 (m, 5 H), 2,24 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 1,58 (s, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  917,36, 919,34 (M+H).



- 5 Una disolución de fenil-litio en éter di-*n*-butílico (1,03 M, 112  $\mu$ l, 0,115 mmoles, 2,0 eq.) se añadió gota a gota a una disolución del compuesto **S13-2** (52,8 mg, 0,058 mmoles, 1,0 eq.) en tetrahidrofurano (2 ml) a  $-78^\circ\text{C}$ , formándose una disolución roja. Tras 5 min., se añadió una disolución de *n*-butil-litio en hexanos (1,84 M, 47  $\mu$ l, 0,086 mmoles, 1,5 eq.) gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  seguido 1 min. más tarde de *N,N*-dimetil etilformamida (22  $\mu$ l, 0,288 mmoles, 5,0 eq.). La mezcla de reacción rojo intenso se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 h. Se añadió gota a gota a  $-78^\circ\text{C}$  una disolución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), seguido de una disolución amortiguadora acuosa de fosfato potásico (pH 7,0, 0,2 M, 10 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta rt, después se extrajo con diclorometano (3 $\times$ 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y la disolución combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró, y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu$ m, 19 $\times$ 50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con 0,1% de HCO<sub>2</sub>H; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN con 0,1% de HCO<sub>2</sub>H; gradiente: 90 $\rightarrow$ 95% de B durante 10 min., después 100% de B durante 5 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se concentraron para producir el producto **S13-3** deseado (28,3 mg, 57%) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15,92 (br s, 1 H), 10,17 (s, 1 H), 8,59 (br s, 1 H), 8,19 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 8,10 (dd,  $J = 4,3, 8,5$  Hz, 1 H), 7,51-7,49 (m, 2 H), 7,39-7,33 (m, 3 H), 5,38, 5,34 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 3,96 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,79-3,71 (m, 4 H), 3,52 (dd,  $J = 4,3, 15,3$  Hz, 1 H), 3,10-3,02 (m, 3 H), 2,67-2,51 (m, 5 H), 2,25 (d,  $J = 14,8$  Hz, 1 H), 1,59 (s, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  867,44 (M+H).



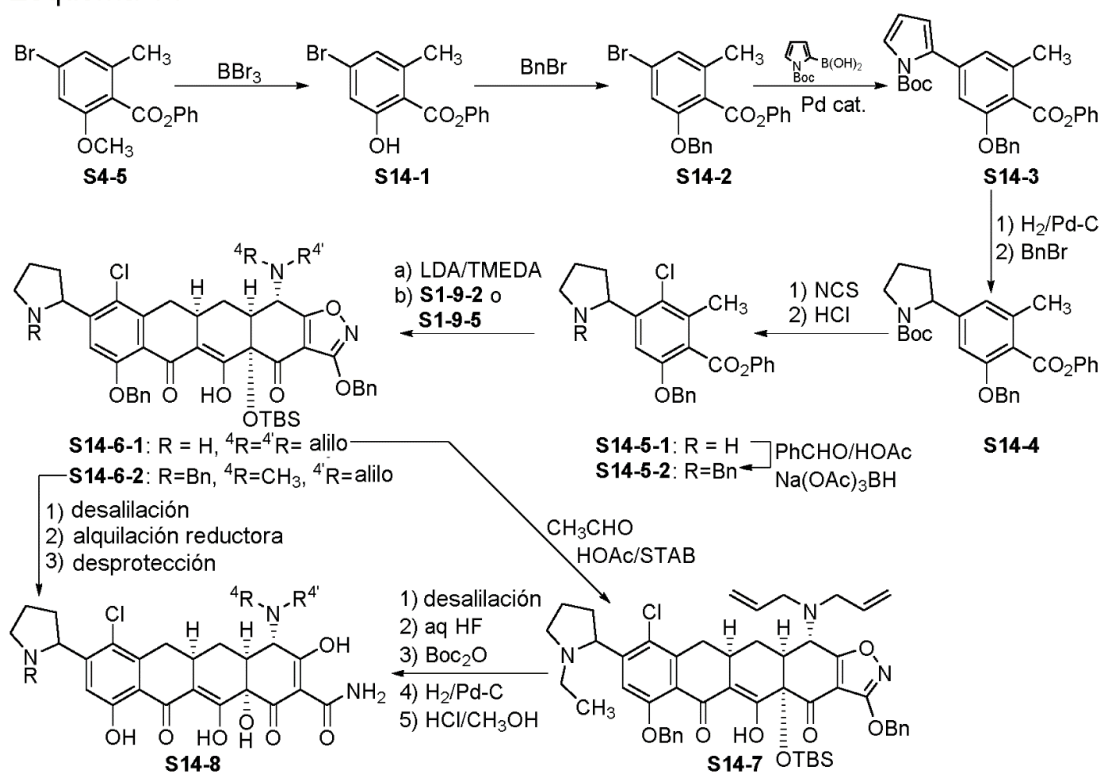
- 25 Procedimiento General F para aminación reductora. Se añadieron secuencialmente azetidina (3,2  $\mu$ l, 0,048 mmoles, 3,0 eq.), ácido acético (3  $\mu$ l, 0,048 mmoles, 3,0 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (6,8 mg, 0,032 mmoles, 2,0 eq.) a una disolución de aldehído **S13-3** (14 mg, 0,016 mmoles, 1,0 eq.) en 1,2-dicloroetano (1 ml) a rt. Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se vertió en disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano (3  $\times$  15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró, y el filtrado se concentró para producir el intermedio **S13-4-1**, que se desprotegió usando el procedimiento general C para dar el compuesto **S13-5-1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro)  $\delta$  8,53 (br s, 1 H), 8,12 (d,  $J = 8,7$  Hz, 1 H), 7,75 (dd,  $J = 1,4, 8,7$  Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,29-4,22 (m, 2 H), 4,14-4,08 (m, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 4,07-3,98 (m, 4 H), 3,80 (s, 3 H), 3,62-3,57 (m, 4 H), 3,14-3,10 (m, 1 H), 3,05-2,99 (m, 1 H), 2,85-2,75 (m, 1 H), 2,62-2,54 (m, 1 H), 2,52-2,45 (m, 1 H), 2,41 (t,  $J = 13,7$  Hz, 1 H), 2,28-2,24 (m, 1 H), 1,73-1,63 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  606,38 (M+H).



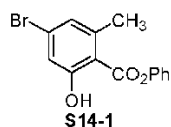
- 35 El compuesto **S13-5-2** se preparó a partir de aldehído **S13-3** usando los procedimientos generales F (con ciclopropilamina) y C. **S13-5-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro)  $\delta$  8,57 (d,  $J = 1,4$  Hz, 1 H), 8,11 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,81 (dd,  $J = 1,8, 8,7$  Hz, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,11 (s, 1 H), 4,07-3,95 (m, 4 H), 3,81 (s, 3 H), 3,62-3,57 (m, 4 H), 3,41 (dd,  $J = 4,6, 15,1$  Hz, 1 H), 3,12 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 3,06-2,98 (m, 1 H), 2,86-2,81 (m, 1 H), 2,39 (t,  $J = 13,7$  Hz, 1 H), 2,28-2,26 (m, 1 H), 1,72-1,62 (m, 1 H), 0,95-0,90 (m, 4 H); MS (ESI)  $m/z$  606,34 (M+H).



## Esquema 14



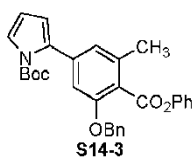
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 14.



- 5 A una disolución de **S4-5** (3,06 g, 9,53 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (19 ml) a -78°C se añadió gota a gota BBr<sub>3</sub> (9,53 ml, 1,0 M/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 9,53 mmoles, 1 eq.). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 15 min. y a 0°C durante 30 min. Se añadió NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado. La mezcla se agitó a rt durante 10 min. y se extrajo con EtOAc (2 veces). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, y se concentraron a presión reducida para producir el producto **S14-1** deseado como un sólido blanco, que se usó en la
- 10 reacción siguiente sin purificación adicional: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,13 (s, 1 H), 7,42-7,48 (m, 2 H), 7,29-7,33 (m, 1 H), 7,15-7,20 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 2,66 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 305,0 (M-H).

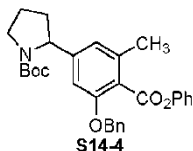


- 15 A una disolución de **S14-1** (9,53 mmoles, 1 eq.) en acetona (19 ml) se añadió K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,63 g, 15,00 mmoles, 1,5 eq.) y BnBr (1,19 ml, 10,00 mmoles, 1,05 eq.). La mezcla se agitó a rt toda la noche y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con EtOAc. El filtrado combinado se concentró a presión reducida. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0%-5% de EtOAc/hexanos, produjo el producto **S14-2** deseado como un sólido blanco (3,61 g, 96% a lo largo de 2 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,20-7,45 (m, 8 H), 7,03-7,09 (m, 4 H), 5,13 (s, 2 H), 2,43 (s, 3 H) MS (ESI) *m/z* 419,1 (M+Na).



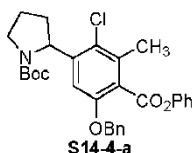
- 20 Un vial a presión se cargó con compuesto **S14-2** (852 mg, 2,14 mmoles, 1 eq.), ácido *N*-Boc-2-pirroleborónico (543 mg, 2,57 mmoles, 1,2 eq.), dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio(II) aducto de diclorometano (88 mg, 0,11 mmoles, 0,05 eq.), y carbonato de sodio (1,14 g, 10,7 mmoles, 5 eq.). El vial se vació brevemente y se llenó con N<sub>2</sub>. Se añadieron tolueno (5 ml), 1,4-dioxano (5 ml), y H<sub>2</sub>O (1 ml). La mezcla de reacción se calentó con un baño de

aceite a 90°C durante 2 h, se enfrió hasta rt, se diluyó con EtOAc, se lavó con amortiguador de fosfato acuoso (pH = 7) y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S14-3** como un aceite incoloro (621 mg, 60%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22-7,48 (m, 9 H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 6,89 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 6,20-6,26 (m, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 2,48 (s, 3 H), 1,41 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 484,4 (M+H).

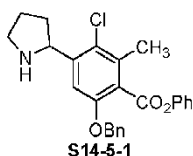


El compuesto **S14-3** (621 mg, 1,28 mmoles, 1 eq.) se disolvió en metanol. Se añadió Pd-C (10% p/p, 186 mg). El matraz de reacción se vació brevemente y se rellenoó con hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo 1 atm de H<sub>2</sub> a rt durante 2 h y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con metanol. El filtrado se concentró para dar el intermedio como una espuma blanca.

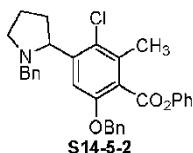
El intermedio anterior se disolvió en acetona (12 ml). Se añadieron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (350 mg, 2,54 mmoles, 2 eq.) y BnBr (0,16 ml, 1,33 mmoles, 1,04 eq.). Tras agitar durante toda la noche a rt, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla de Celite se lavó con tres porciones de EtOAc. El filtrado combinado se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S14-4** como un aceite incoloro (504 mg, 81%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámero) δ 7,22-7,48 (m, 8 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,63-6,70 (m, 2 H), 5,13 (s, 2 H), 4,90 y 4,76 (br s, 1 H), 3,50-3,65 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,25-2,28 (m, 1 H), 1,72-1,90 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,26 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 488,4 (M+H).



A una disolución del compuesto **S14-4** (556 mg, 1,14 mmoles, 1 eq.) en 5 ml de CH<sub>3</sub>CN se añadió NCS (160 mg, 1,20 mmoles, 1,05 eq.) en una porción. La mezcla de reacción se calentó con un baño de aceite a 60°C durante 18 h, se enfrió hasta rt, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se suspendió en 200 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se lavó con NaOH acuoso (1 N), H<sub>2</sub>O y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S14-4-a** como un sólido blanco (447 mg, 75%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezclas de rotámeros) δ 7,22-7,48 (m, 8 H), 7,05-7,15 (m, 2 H), 6,63-6,70 (m, 1 H), 5,06-5,26 (m, 3 H), 3,47-3,58 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 2,25-2,28 (m, 1 H), 1,55-1,88 (m, 3 H), 1,48 (s, 3 H), 1,26 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 522,4 (M+H).

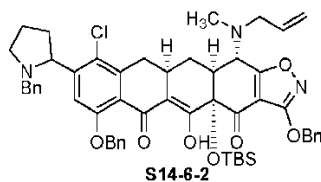


El compuesto **S14-4-a** (447 mg, 0,86 mmoles) se suspendió en HCl/1,4-dioxano (4,0 M, 9 ml). Tras agitar a rt durante 1 h, los volátiles se evaporaron. El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentró. La purificación del residuo mediante cromatografía ultrarrápida Biotage dio el compuesto **S14-5-1** como un sólido blancucino (338 mg, 93%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48 (dd, *J* = 1,8, 7,8 Hz, 2 H), 7,34-7,42 (m, 6 H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1 H), 7,14 (d, *J* = 7,8 Hz, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 4,57 (t, *J* = 7,4 Hz, 1 H), 3,04-3,18 (m, 2 H), 2,52 (s, 3 H), 2,34-2,45 (m, 1 H), 2,06 (br s, 1 H), 1,78-1,85 (m, 2 H), 1,44-1,54 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 422,4 (M+H).

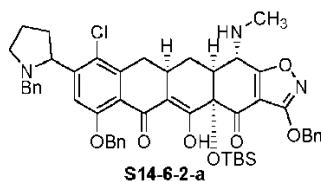


A una disolución del compuesto **S14-5-1** (100 mg, 0,237 mmoles, 1 eq.) en DCM (3 ml) se añadieron secuencialmente benzaldehído (36 μl, 0,356 mmoles, 1,5 eq.), ácido acético (27 μl, 0,474 mmoles, 2,0 eq.) y triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0,474 mmoles, 2,0 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 1,5 h, y se paralizó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en diclorometano (3 × 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. La disolución seca se filtró, y el filtrado se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, usando 1%→15% de EtOAc/hexanos, produjo el producto **S14-5-2** deseado (60 mg, 49%) como un sólido blanco: RMN <sup>1</sup>H

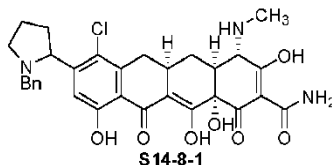
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53 (s, 1 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,38-7,28 (m, 9 H), 7,26-7,22 (m, 2 H), 7,10-7,08 (m, 2 H), 5,19, 5,14 (ABq,  $J = 11,6$  Hz, 2 H), 3,97 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 3,85 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,20 (d,  $J = 13,4$  Hz, 1 H), 3,18-3,13 (m, 1 H), 2,49 (s, 3 H), 2,46-2,36 (m, 1 H), 2,31 (q,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 1,86-1,78 (m, 2 H), 1,56-1,45 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  512,27 (M+H).



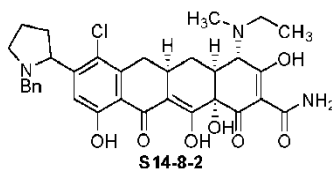
5 El compuesto **S14-6-2** se preparó con 89% de rendimiento a partir de **S14-5-2** y *N*-metilalilenoa **S1-9-5** usando el procedimiento general **A**. **S14-6-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, diastereómeros ~1:1)  $\delta$  16,08 (s, 0,5 H), 16,07 (s, 0,5 H), 7,57 (d,  $J = 7,3$  Hz, 1 H), 7,52-7,44 (m, 4 H), 7,41-7,21 (m, 11 H), 5,91-5,82 (m, 1 H), 5,38 (s, 2 H), 5,30-5,17 (m, 4 H), 4,09 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,96 (q,  $J = 8,5$  Hz, 1 H), 3,80 (t,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 3,48-3,40 (m, 2 H), 3,33-3,14 (m, 3 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,65-2,29 (m, 7 H), 2,20 (d,  $J = 14,0$  Hz, 1 H), 1,85-1,77 (m, 3 H), 1,53-1,43 (m, 1 H), 0,87 (s, 4,5 H), 0,86 (s, 4,5 H), 0,30 (s, 3 H), 0,18 (s, 1,5 H), 0,17 (s, 1,5 H); MS (ESI)  $m/z$  926,53 (M+H).



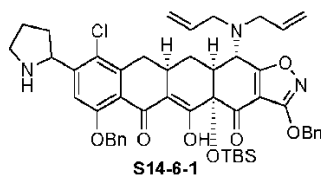
15 El compuesto **S14-6-2-a** se preparó con 70% de rendimiento a partir del compuesto **S14-6-2** usando el procedimiento general **B**. **S14-6-2-a**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, diastereómeros ~1:1)  $\delta$  16,57 (s, 1 H), 7,55 (d,  $J = 6,7$  Hz, 1 H), 7,51-7,47 (m, 4 H), 7,38-7,22 (m, 11 H), 5,40, 5,36 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 2 H), 5,29-5,13 (m, 2 H), 7,92 (dt,  $J = 1,8, 7,9$  Hz, 1 H), 3,81 (d,  $J = 13,4$  Hz, 0,5 H), 3,76 (d,  $J = 13,4$  Hz, 0,5 H), 3,66 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1 H), 3,28-3,12 (m, 3 H), 2,86-2,76 (m, 1 H), 2,72 (d,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 2,60 (s, 3 H), 2,43-2,19 (m, 2 H), 2,10-2,03 (m, 1 H), 1,82-1,76 (m, 2 H), 1,62-1,43 (m, 3 H), 0,74 (s, 9 H), 0,21 (s, 3 H), 0,11 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  886,51 (M+H).



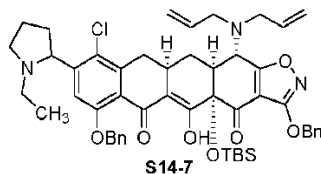
20 El compuesto **S14-8-1** se preparó a partir del compuesto **S14-6-2-a** usando el procedimiento general **E**. **S14-8-1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidroclicloro, diastereómeros ~1:1)  $\delta$  7,42-7,40 (m, 2 H), 7,35-7,30 (m, 3 H), 7,224 (s, 0,5 H), 7,222 (s, 0,5 H), 5,19-5,11 (m, 1 H), 4,49, 4,36 (ABq,  $J = 13,3$  Hz, 1 H), 4,48, 4,35 (ABq,  $J = 13,3$  Hz, 1 H), 3,85 (s, 0,5 H), 3,84 (s, 0,5 H), 3,82-3,73 (m, 1 H), 3,57-3,50 (m, 1 H), 3,36-3,27 (m, 1 H), 3,03-3,29 (m, 1 H), 3,94 (s, 1,5 H), 3,92 (s, 1,5 H), 2,85 (t,  $J = 13,7$  Hz, 1 H), 2,71-2,63 (m, 1 H), 2,35-2,21 (m, 4 H), 2,13-2,01 (m, 1 H), 1,61-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  594,27 (M+H).



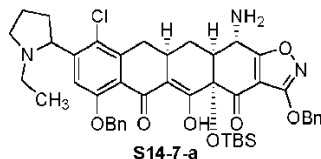
30 El compuesto **S14-8-2** se preparó a partir del compuesto **S14-6-2-a** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **E**. **S14-8-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidroclicloro, diastereómeros ~1:1)  $\delta$  7,42-7,40 (m, 2 H), 7,36-7,31 (m, 3 H), 7,23 (s, 0,5 H), 7,22 (s, 0,5 H), 5,19-5,11 (m, 1 H), 4,50, 4,36 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 4,48, 4,35 (ABq,  $J = 12,2$  Hz, 1 H), 4,25 (s, 0,5 H), 4,17 (s, 0,5 H), 3,82-3,74 (m, 1 H), 3,58-3,46 (m, 2 H), 3,38-3,32 (m, 2 H), 3,10-2,94 (m, 5 H), 2,69-2,63 (m, 1 H), 2,36-2,23 (m, 4 H), 2,12-2,03 (m, 1 H), 1,71-1,59 (m, 1 H), 1,46-1,37 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  622,33 (M+H).



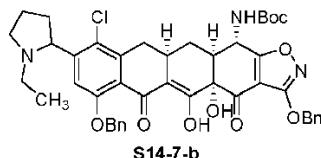
El compuesto **S14-6-1** se preparó con 24% de rendimiento a partir de **S14-5-1** y *N*-dialileno **S1-9-2** usando el procedimiento general **A** (con la excepción de que se usaron 2,6 equivalentes de LDA). **S14-6-1** (diastereómeros ~1:1): MS (ESI) *m/z* 862,44 (M+H).



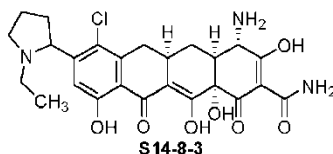
- 5 El compuesto **S14-7** se preparó a partir del compuesto **S14-6-1** usando el procedimiento general **D-1** (con acetaldehído). MS (ESI) *m/z* 890,52 (M+H).



El compuesto **S14-7-a** se preparó con 80% de rendimiento a lo largo de 2 etapas a partir del compuesto **S14-7** bruto usando el procedimiento general **B**. **S14-7-a**: MS (ESI) *m/z* 810,43 (M+H).



- 10 El compuesto **S14-7-b** se preparó a partir del compuesto **S14-7-a** usando la primera etapa del procedimiento general **C** seguido de protección con Boc. De este modo, el producto de desililación bruto (MS (ESI) *m/z* 696,31 (M+H)) se disolvió en DCM (2 ml). Se añadieron Boc<sub>2</sub>O (16 mg, 0,072 mmoles, 3,0 eq.) y DMAP (cat.). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt toda la noche. La reacción se concentró para producir el compuesto **S14-7-b**, que se usó directamente para la reacción de hidrogenación más abajo. **S14-7-b**: MS (ESI) *m/z* 796,39 (M+H).
- 15

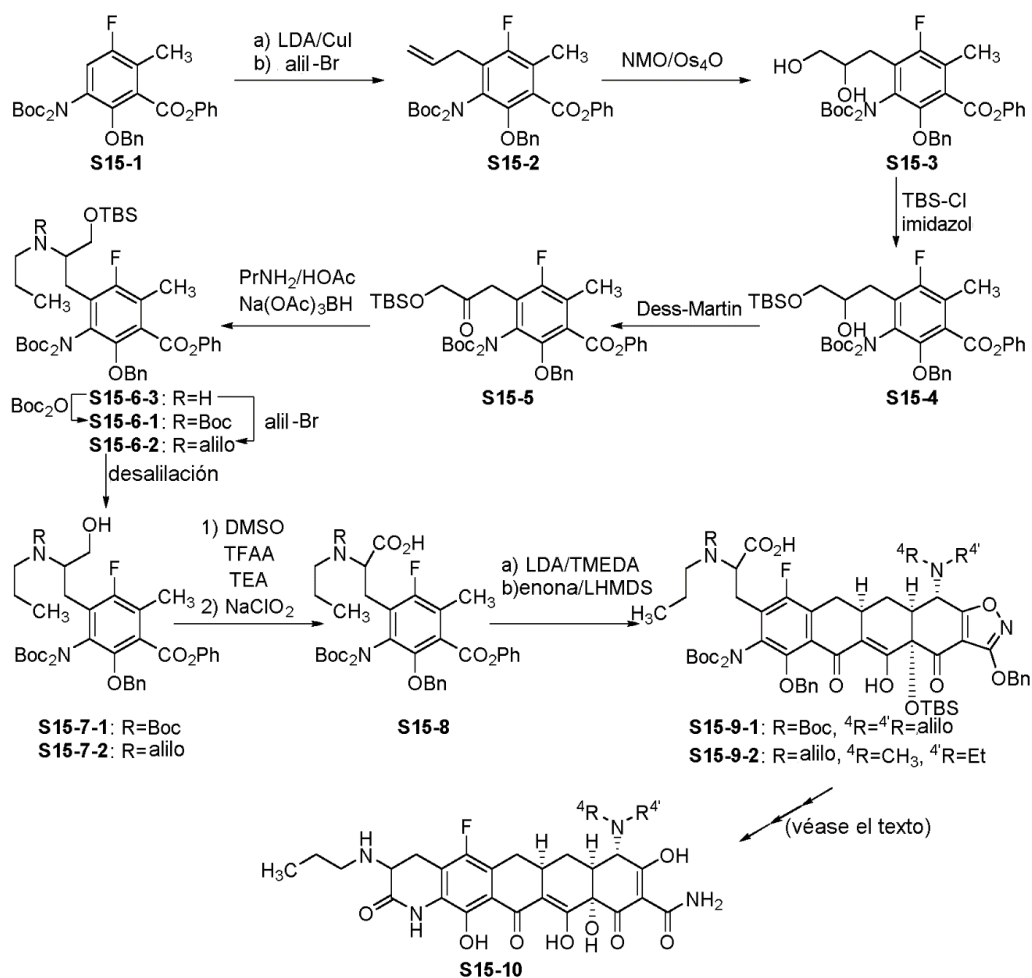


- El compuesto **S14-8-3** se preparó a partir del compuesto **S14-7-b** usando la segunda etapa del procedimiento general **C** seguido de tratamiento con HCl/MeOH. De este modo, el producto de hidrogenación bruto se disolvió en HCl 1 M/MeOH (1 ml). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 30 min. y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP-γ 100A [10 μm, 150 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N/agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; volumen de inyección: 3,0 ml (HCl 0,05 N/agua); gradiente: 0→35% de B en A durante 20 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones que contienen el producto deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto **S14-8-3-A** (1,07 mg, producto que eluye más pronto) y compuesto **S14-8-3-B** (1,11 mg, producto que eluye más tarde).
- 20
- 25

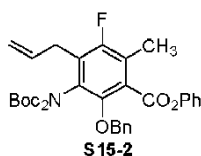
**S14-8-3-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro) δ 7,22 (s, 1 H), 5,10-5,05 (m, 1 H), 3,93-3,89 (m, 2 H), 3,44-3,15 (m, 3 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,68-2,62 (m, 2 H), 2,44 (t, *J* = 14,2 Hz, 1 H), 2,36-2,23 (m, 4 H), 2,16-2,08 (m, 1 H), 1,65-1,56 (m, 1 H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518,22 (M+H).

- 30 **S14-8-3-B**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocioruro) δ 7,22 (s, 1 H), 5,08-5,04 (m, 1 H), 3,94-3,88 (m, 2 H), 3,44-3,15 (m, 3 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,70-2,64 (m, 2 H), 2,43 (t, *J* = 16,0 Hz, 1 H), 2,36-2,25 (m, 4 H), 2,17-2,10 (m, 1 H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 518,22 (M+H).

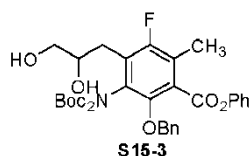
Esquema 15



Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 15.



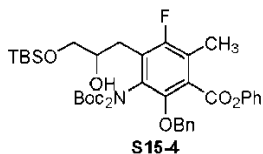
- 5 A una disolución de diisopropilamina (0,57 ml, 4,07 mmoles, 1,5 eq.) en THF (5 ml) a -78°C se añadió gota a gota <sup>n</sup>BuLi (2,54 ml, 1,6 M en hexano, 4,07 mmoles, 1,5 eq.). La reacción se agitó a 0°C durante 10 min. y se enfrió hasta -78°C. Se añadió gota a gota durante 5 min. una disolución del compuesto **S15-1** (1,49 g, 2,70 mmoles, 1 eq., preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluye el documento WO2011123536) en THF (5 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió CuI en polvo (0,39 g, 2,05 mmoles, 0,75 eq.). La reacción se agitó a -78°C durante 1 h. Se añadió bromuro de alilo (0,48 ml, 5,36 mmoles, 2 eq.). La reacción se agitó desde -78°C hasta rt toda la noche y se paralizó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). La mezcla de reacción se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). Los extractos de cloruro de metileno combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0→10% de EtOAc/hexanos, produjo el compuesto **S15-2** como un aceite pálido (1,32 g, 93%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,40 (m, 7 H), 7,19-7,28 (m, 1 H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 2 H), 5,78-5,90 (m, 1 H), 5,08 (d, *J* = 21,0 Hz, 1 H), 5,03 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,33 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 H), 2,37 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H), 1,37 (s, 18 H); MS (ESI) *m/z* 590,3 (M-H).
- 10
- 15



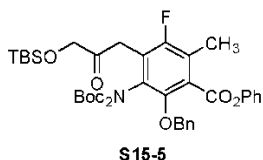
A una disolución del compuesto **S15-2** (1,32 g, 2,23 mmoles, 1 eq.) en acetona (10 ml) se añadió agua (0,57 ml), NMO (0,31 g, 2,65 mmoles, 1,2 eq.), y OsO<sub>4</sub> (0,14 ml, 4% en agua, 0,022 mmoles, 0,01 eq.). La mezcla de reacción

## ES 2 712 476 T3

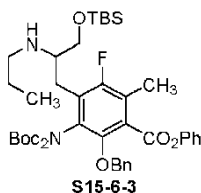
5 resultante se agitó a 40°C durante 3 h y se enfrió hasta rt. Se añadieron disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 ml, 2 M) y agua (20 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml x 3). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0→80% de EtOAc/hexanos produjo el compuesto **S15-3** como un sólido blanco (1,27 g, 91%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,40 (m, 7 H), 7,20-7,27 (m, 1 H), 7,01 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 4,02-4,10 (m, 1 H), 3,68 (dd, *J* = 3,6, 11,6 Hz, 1 H), 3,53 (dd, *J* = 6,1, 10,0 Hz, 1 H), 2,72-2,85 (m, 2 H), 2,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H), 1,40 (s, 18 H); MS (ESI) *m/z* 626,2 (M+H).



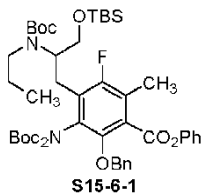
10 A una disolución del compuesto **S15-3** (2,22 g, 3,55 mmoles, 1 eq.) e imidazol (0,36 g, 5,29 mmoles, 1,5 eq.) en cloruro de metileno (20 ml) a rt se añadió una disolución de TBSCl (0,64 g, 4,25 mmoles, 1,2 eq.) en cloruro de metileno (5 ml) gota a gota durante 5 min. La reacción se agitó a rt toda la noche. Se añadió disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (50 ml x 3). Los extractos de cloruro de metileno combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0→20% de EtOAc/hexanos produjo el compuesto **S15-4** como un aceite incoloro (2,25 g, 86%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30-7,40 (m, 7 H), 7,22-7,28 (m, 1 H), 7,02 (d, *J* = 7,3 Hz, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 3,93-4,01 (m, 1 H), 3,54-3,64 (m, 2 H), 2,82-2,88 (m, 1 H), 2,71-2,78 (m, 1 H), 2,39 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H), 1,40 (s, 9 H), 1,39 (s, 9 H), 0,92 (s, 9 H), 0,09 (s, 3 H), 0,08 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 740,2 (M+H).



20 A una disolución del compuesto **S15-4** (2,25 g, 3,04 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (3,87 g, 9,12 mmoles, 3 eq.) a rt. Tras agitar durante 5 min., se añadió cloruro de metileno (140 ml) que contiene agua (0,164 ml, 9,12 mmoles, 3 eq.). La reacción resultante se agitó a rt durante 1 h y se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y disolución acuosa de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (50 ml, 2 M). La capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0→15% de EtOAc/hexanos produjo el compuesto **S15-5** (2,11 g, 94%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,28-7,40 (m, 7 H), 7,20-7,25 (m, 1 H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 4,94 (s, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,82 (d, *J* = 1,6 Hz, 2 H), 2,38 (d, *J* = 1,5 Hz, 3 H), 1,36 (s, 18 H), 0,93 (s, 9 H), 0,11 (s, 6 H); MS (ESI) *m/z* 736,2 (M+H).



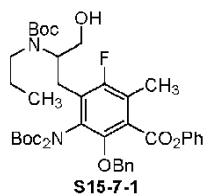
30 A una disolución del compuesto **S15-5** (1,01 g, 1,37 mmoles, 1 eq.) en dicloroetano (4 ml) se añadió ácido acético (0,47 ml, 8,22 mmoles, 6 eq.), propilamina (0,56 ml, 6,84 mmoles, 5 eq.), y Na(OAc)<sub>3</sub>BH (1,45 g, 6,84 mmoles, 5 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 3 días. Se añadió bicarbonato de sodio acuoso saturado (15 ml). La mezcla resultante se agitó a rt durante 15 min., y se extrajo con cloruro de metileno (30 ml, después 2 x 15 ml). Los extractos de cloruro de metileno combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto **S15-6-3** como un aceite amarillo pálido: MS (ESI) *m/z* 781,43 (M+H).



35 A una disolución del compuesto **S15-6-3** bruto anterior (1,37 mmoles, 1 eq.) en DCM (10 ml) se añadió BoC<sub>2</sub>O (329 mg, 1,51 mmoles, 1,1 eq.) y DMAP (17 mg, 0,14 mmoles, 0,1 eq.). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 1,5 h. Se añadió más BoC<sub>2</sub>O (60 mg, 0,271 mmoles, 0,2 eq.). La reacción resultante se agitó a rt durante 1 h y se almacenó en el frigorífico durante el fin de semana. La reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0→15% de EtOAc/hexanos para producir una mezcla de productos (835 mg), que se disolvieron en MeCN (22,5 ml) en una vasija de reacción de polipropileno. Se añadió una

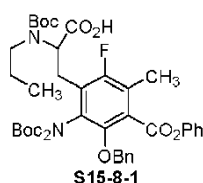
disolución de HF en MeCN (1 M en acetonitrilo acuoso, preparada a partir de HF acuoso al 48% y acetonitrilo, 2,84 ml, 2,84 mmoles). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 30 min. y se paralizó con bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto **S15-6-1**: MS (ESI)  $m/z$  879,51 (M-H).

5



A una disolución del compuesto **S15-6-1** bruto (0,948 mmoles, 1 eq.) en THF (10 ml) se añadió HOAc (108  $\mu$ l, 1,90 mmoles, 2 eq.) seguido de TBAF (1,0 M en THF, 1,04 ml, 1,04 mmoles, 1,1 eq.). La reacción resultante se agitó a rt durante 4 h, y más se añadió TBAF (0,9 eq.). La reacción resultante se agitó a rt durante 5 días y se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 1 $\rightarrow$ 50% de EtOAc/hexanos para producir el compuesto **S15-7-1** (631 mg, 60% a lo largo de 3 etapas) como un sólido espumoso blanco: MS (ESI)  $m/z$  765,37 (M-H).

10

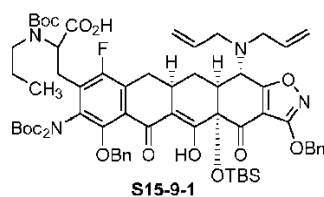


A una disolución de DMSO (0,88 ml, 12,34 mmoles, 15 eq.) en cloruro de metileno (10 ml) a  $-78^{\circ}\text{C}$  se añadió TFAA (1,15 ml, 8,23 mmoles, 10 eq.). La suspensión resultante se calentó hasta  $-40^{\circ}\text{C}$  y después se volvió a enfriar hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota una disolución del compuesto **S15-7-1** (631 mg, 0,823 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (3 ml). La reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 3 h. Se añadió trietilamina (2,29 ml, 16,46 mmoles, 20 eq.). La reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 10 min. y se calentó hasta rt durante 2 h, se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml, después 10 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el intermedio aldehídico bruto: MS (ESI)  $m/z$  765,31 (M+H).

20

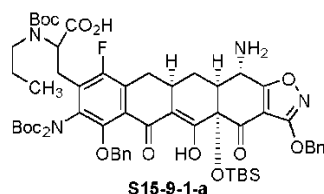
El intermedio aldehídico anterior se disolvió en *t*-butanol (6 ml) y agua (6 ml). Se añadió  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (565 mg, 4,11 mmoles, 5 eq.). La disolución resultante se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , seguido de la adición de 2-metil-2-buteno (435  $\mu$ l, 4,11 mmoles, 5 eq.) y  $\text{NaClO}_2$  (4,94 ml, 0,5 M en *t*-butanol/agua (2:1, v/v), 2,46 mmoles, 3 eq.). La reacción se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 30 min. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10 $\rightarrow$ 80% de EtOAc/hexanos produjo el compuesto **S15-8-1** como un sólido amarillo (640 mg, 100% a lo largo de 2 etapas): MS (ESI)  $m/z$  779,33 (M-H).

25



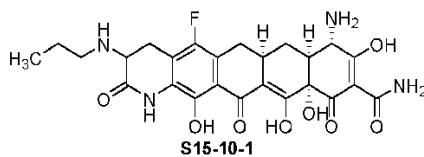
30

El compuesto **S15-9-1** se preparó con 20% de rendimiento a partir de **S15-8-1** y *N*-dialilenona **S1-9-2** usando el procedimiento general **A** (excepto que se usaron 3,5 equivalentes de LDA). **S15-9-1** (diastereómeros  $\sim$ 1:1): MS (ESI)  $m/z$  1221,53 (M+H).

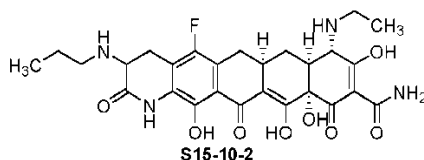


El compuesto **S15-9-1-a** se preparó con 64% de rendimiento a partir del compuesto **S15-9-1** usando el procedimiento general **B**. **S15-9-1-a** (diastereómeros  $\sim$ 1:1): MS (ESI)  $m/z$  1141,44 (M+H).

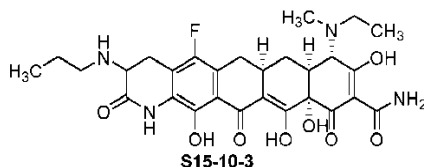
35



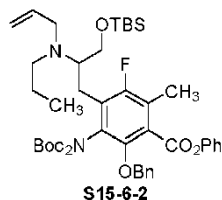
5 El compuesto **S15-10-1** se preparó a partir del compuesto **S15-9-1-a** usando el procedimiento general **E**. **S15-10-1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto, diastereómeros ~1:1) δ 4,37-4,32 (m, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,21-2,98 (m, 5 H), 2,65 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,23-2,22 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,073 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,069 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 531,12 (M+H).



10 El compuesto **S15-10-2** se preparó a partir del compuesto **S15-9-1-a** usando los procedimientos generales **D-1** (con acetaldehído) y **E**. **S15-10-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto, diastereómeros ~1:1) δ 4,34 (dd, *J* = 5,5, 14,6 Hz, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,47-3,30 (m, 2 H), 3,25-3,12 (m, 3 H), 3,06-2,98 (m, 2 H), 2,84 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 2,31-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,75 (m, 2 H), 1,61-1,52 (m, 1 H), 1,362 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,358 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,072 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,5 H), 1,068 (t, *J* = 7,3 Hz, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 559,16 (M+H).

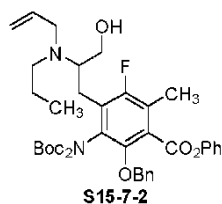


15 El compuesto **S15-10-3** se preparó a partir del compuesto **S15-9-1-a** usando el procedimiento general **D-1** (dos veces, con acetaldehído seguido de formaldehído) y **E**. **S15-10-3**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreto, diastereómeros ~1:1) δ 4,35 (dd, *J* = 6,4, 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,52-3,44 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,23-3,12 (m, 3 H), 3,07-2,93 (m, 6 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,75 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H), 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,16 (M+H).



20 A una disolución del compuesto **S15-6-3** (0,686 mmoles, bruto, 1 eq.) en acetonitrilo (2 ml) se añadió carbonato de potasio (190 mg, 1,37 mmoles, 2 eq.) y bromuro de alilo (74 μl, 0,823 mmoles, 1,2 eq.). La mezcla de reacción resultante se agitó a rt durante 2 días. Se añadió salmuera (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (40 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 0→10% de EtOAc/hexanos, produjo el compuesto S15-6-2 como un aceite incoloro (415 mg, 74% a lo largo de etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,34-7,26 (m, 7 H), 7,21 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 5,81-5,71 (m, 1 H), 5,12 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 4,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1 H), 4,86, 4,82 (ABq, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 3,59 (dd, *J* = 6,7, 10,4 Hz, 1 H), 3,50 (dd, *J* = 3,7, 10,4 Hz, 1 H), 3,30 (dd, *J* = 6,1, 14,6 Hz, 1 H), 3,17 (dd, *J* = 6,1, 14,6 Hz, 1 H), 3,10-3,04 (m, 1 H), 2,80 (dd, *J* = 9,2, 13,4 Hz, 1 H), 2,59-2,44 (m, 3 H), 2,32 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 1,39 (s, 9 H), 1,38-1,33 (m, 2 H), 1,26 (s, 9 H), 0,82 (s, 9 H), 0,78 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), -0,032 (s, 3 H), -0,057 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 590,3 (M-H). MS (ESI) *m/z* 821,23 (M+H).

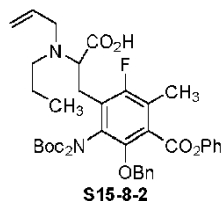
25



30 A una disolución del compuesto **S15-6-2** (415 mg, 0,505 mmoles, 1 eq.) en acetonitrilo (24 ml) en una vasija de reacción de polipropileno se añadió HF (1,52 ml, 1 M en acetonitrilo acuoso, preparada a partir de HF acuoso al 48% y acetonitrilo, 1,52 mmoles, 3 eq.). La reacción se agitó a rt durante 2 h y se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (5 ml). La mezcla de reacción resultante se evaporó, y el residuo se extrajo con EtOAc (40 ml). La

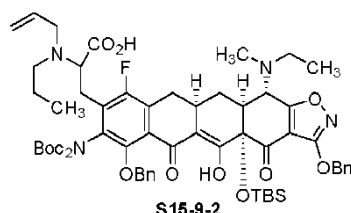


fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto **S15-7-2** como un sólido espumoso blanco (bruto): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,39-7,30 (m, 7 H), 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 1 H), 6,99 (d, *J* = 7,9 Hz, 2 H), 5,84-5,74 (m, 1 H), 5,28 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 5,14 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 4,92, 4,88 (ABq, *J* = 10,4 Hz, 2 H), 3,41-3,36 (m, 2 H), 3,26-3,15 (m, 3 H), 3,01 (dd, *J* = 7,9, 14,0 Hz, 1 H), 2,71 (dt, *J* = 12,8, 3,0 Hz, 1 H), 2,64-2,54 (m, 2 H), 2,50-2,43 (m, 1 H), 2,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 1,61-1,51 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,33 (s, 9 H), 0,92 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 707,18 (M+H).



A una disolución de DMSO (0,54 ml, 7,58 mmoles, 15 eq.) en cloruro de metileno (5 ml) a -78°C se añadió TFAA (0,71 ml, 5,05 mmoles, 10 eq.). La suspensión resultante se agitó a -78°C durante 20 min. Se añadió gota a gota una disolución del compuesto **S15-7-2** bruto anterior (0,505 mmoles, 1 eq.) en cloruro de metileno (5 ml). La reacción se agitó a -78°C durante 3 h. Se añadió trietilamina (1,41 ml, 10,1 mmoles, 20 eq.). La reacción se agitó a -78°C durante 10 min. y se calentó hasta rt durante 2 h, se paralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el intermedio aldehídico bruto: MS (ESI) *m/z* 705,15 (M+H).

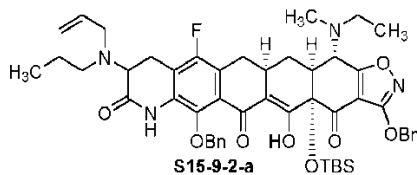
El intermedio aldehídico anterior se disolvió en *t*-butanol (7,5 ml) y agua (7,5 ml). Se añadió NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (348 mg, 2,52 mmoles, 5 eq.). La disolución resultante se enfrió hasta 0°C, seguido de la adición de 2-metil-2-buteno (267 μl, 2,52 mmoles, 5 eq.) y NaClO<sub>2</sub> (3,03 ml, 0,5 M en *t*-butanol-agua (2:1, v/v), 1,52 mmoles, 3 eq.). La reacción se agitó a 0°C durante 1 h. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice con 10→100% de EtOAc/hexanos, produjo el compuesto **S15-8-2** como un aceite incoloro (76 mg, 21% a lo largo de 3 etapas): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,37-7,30 (m, 7 H), 7,26-7,22 (m, 1 H), 7,03-7,00 (m, 2 H), 5,84-5,74 (m, 1 H), 5,22 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 18,9 Hz, 1 H), 4,92 (s, 2 H), 4,04 (t, *J* = 6,7 Hz, 1 H), 3,68 (dd, *J* = 6,1, 14,6 Hz, 1 H), 3,35 (dd, *J* = 5,5, 14,0 Hz, 1 H), 3,21 (dd, *J* = 7,3, 14,0 Hz, 1 H), 2,81 (dd, *J* = 7,6, 15,3 Hz, 1 H), 2,63 (t, *J* = 6,7 Hz, 2 H), 2,38 (s, 3 H), 1,60-1,49 (m, 2 H), 1,45 (s, 9 H), 1,33 (s, 9 H), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 721,18 (M+H).



El compuesto **S15-9-2** se preparó con 44% de rendimiento a partir de **S15-8-2** y *N*-metiletilenona **S1-9-1** usando el procedimiento general **A** (excepto que se usaron 2,2 equivalentes de LDA) como una mezcla de dos diastereómeros, que se separaron mediante HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5 μm, 19×50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: H<sub>2</sub>O con 0,1% de HCO<sub>2</sub>H; Disolvente B: MeOH con 0,1% de HCO<sub>2</sub>H; gradiente: 85→92% de B durante 15 min., después 100% de B durante 5 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se concentraron para producir el producto **S15-9-2-A** deseado (20,3 mg, 17%, producto que eluye más pronto) y **S15-9-2-B** (19,7 mg, 17%, producto que eluye más tarde).

**S15-9-2-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros ~1:1) δ 16,02 (br s, 1 H), 7,51-7,48 (m, 4 H), 7,38-7,32 (m, 6 H), 5,85-5,75 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,25-5,17 (m, 2 H), 5,04 (dd, *J* = 3,0, 9,2 Hz, 2 H), 4,72 (dd, *J* = 2,4, 9,2 Hz, 1 H), 4,06-4,03 (m, 1 H), 3,98 (dd, *J* = 3,0, 10,4 Hz, 1 H), 3,52-3,38 (m, 2 H), 3,28-3,24 (m, 2 H), 3,05-2,98 (m, 1 H), 2,84-2,80 (m, 2 H), 2,66 (br s, 3 H), 2,58-2,39 (m, 6 H), 2,17 (d, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 1,59-1,53 (m, 2 H), 1,46 (s, 4,5 H), 1,45 (s, 4,5 H), 1,28 (s, 4,5 H), 1,27 (s, 4,5 H), 1,14-1,10 (m, 3 H), 0,90-0,87 (m, 3 H), 0,82 (s, 4,5 H), 0,81 (s, 4,5 H), 0,27 (s, 1,5 H), 0,26 (s, 1,5 H), 0,14 (s, 1,5 H), 0,13 (s, 1,5 H); MS (ESI) *m/z* 1123,18 (M+H).

**S15-9-2-B**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,89 (br s, 1 H), 7,50-7,48 (m, 2 H), 7,44-7,42 (m, 2 H), 7,39-7,30 (m, 6 H), 5,89-5,79 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,32 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 5,22 (d, *J* = 17,1 Hz, 1 H), 4,82, 4,77 (ABq, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 4,14 (t, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 3,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 1 H), 3,61 (dt, *J* = 4,9, 15,9 Hz, 1 H), 3,41 (dd, *J* = 7,3, 13,4 Hz, 1 H), 3,24 (dd, *J* = 7,9, 15,9 Hz, 1 H), 3,06-2,99 (m, 1 H), 2,96-2,86 (m, 2 H), 2,85-2,74 (m, 2 H), 2,69-2,63 (m, 1 H), 2,60-2,56 (m, 1 H), 2,51-2,43 (m, 2 H), 2,39 (s, 3 H), 2,19 (d, *J* = 14,0 Hz, 1 H), 1,65-1,59 (m, 2 H), 1,39 (s, 9 H), 1,35 (s, 9 H), 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,87 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 1123,18 (M+H).



El diastereómero **S15-9-2-B** único (19,7 mg, 0,018 mmoles, 1 eq.) se disolvió en dioxano (0,25 ml). Se añadió gota a gota HCl-dioxano (0,25 ml, 4 N). La disolución de la reacción resultante se agitó a rt durante 3 h y se paralizó con disolución saturada de bicarbonato de sodio (~ 3 ml). La mezcla de reacción resultante se extrajo con EtOAc (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto **S15-9-2-a-B** (bruto): MS (ESI) *m/z* 905,31 (M+H).

El diastereómero **S15-9-2-A** único se convirtió de forma similar en el diastereómero **S15-9-2-A** único correspondiente: MS (ESI) *m/z* 905,25 (M+H).

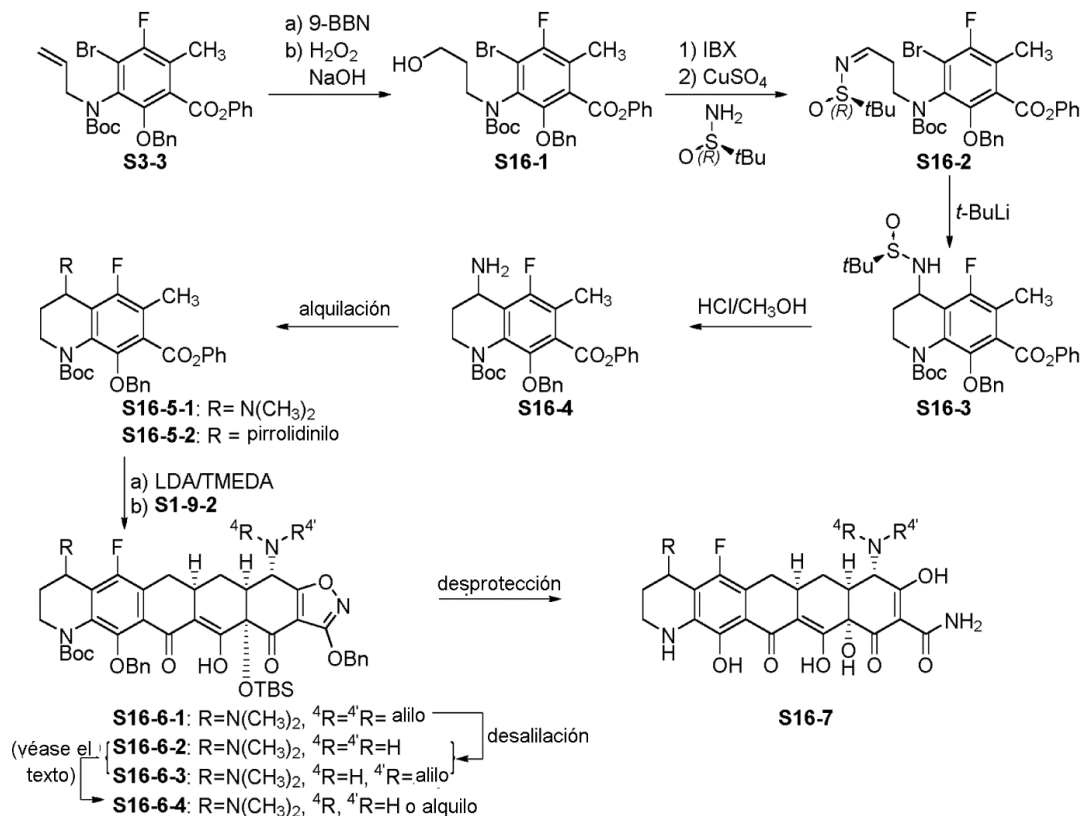


10 Los diastereómeros **S15-10-3-A** y **S15-10-3-B** únicos se prepararon de forma separada a partir de los compuestos correspondientes **S15-9-2-a-A** y **S15-9-2-a-B** usando los procedimientos generales **B** y **C**.

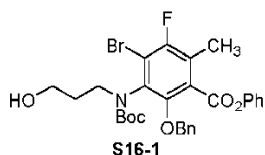
**S15-10-3-A**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro, ~1:1 de cónfómeros) δ 4,35 (dd, *J* = 6,9, 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,69 (dd, *J* = 6,9, 15,6 Hz, 1 H), 3,53-3,46 (m, 1 H), 3,38-3,31 (m, 1 H), 3,23-3,14 (m, 3 H), 3,07-2,94 (m, 6 H), 2,31-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,44-1,37 (m, 3 H), 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,09 (M+H).

15 **S15-10-3-B**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal de hidrocloreuro, ~1:1 de cónfómeros) δ 4,35 (dd, *J* = 6,4, 14,6 Hz, 1 H), 4,22 (s, 0,5 H), 4,13 (s, 0,5 H), 3,67 (dd, *J* = 6,9, 16,0 Hz, 1 H), 3,54-3,46 (m, 1 H), 3,38-3,30 (m, 1 H), 3,23-3,12 (m, 3 H), 3,07-2,93 (m, 6 H), 2,32-2,21 (m, 2 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,43-1,36 (m, 3 H), 1,07 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 573,09 (M+H).

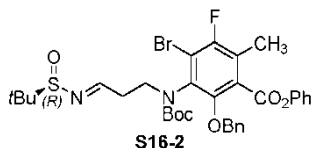
Esquema 16



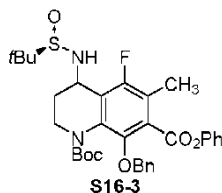
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 16.



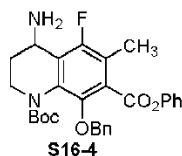
Se añadió disolución de 9-borabicyclo[3,3,1]nonano (0,5 M en THF, 27,0 ml, 13,5 mmoles) a una disolución del compuesto **S3-3** (2,56 g, 0,4,49 mmoles) en THF (20 ml). Tras 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, y se añadió cuidadosamente NaOH (disolución acuosa 6 N, 6,75 ml, 40,4 mmoles) seguido de peróxido de hidrógeno (disolución acuosa al 30%, 4,6 ml, 40,4 mmoles). Tras 10 min., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (2x) y salmuera (1 x). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el producto **S16-1** bruto: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,32 (m, 7 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,02-6,97 (m, 2 H), 4,92 (ABq, *J* = 27,5 Hz, 10,1 Hz, 2 H), 3,99-3,90 (m, 1 H), 3,88-3,80 (m, 1 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,59-3,51 (m, 1 H), 2,41 (d, *J* = 2,3 Hz, 3 H), 1,74-1,62 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 587,93, 589,93 (M+H).



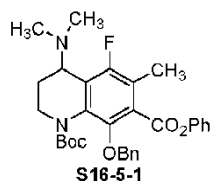
Se añadió ácido 2-yodoxibenzoico (estabilizado, 45% en peso, 3,07 g, 4,93 mmoles) a una disolución del compuesto **S16-1** (2,64 g, 4,49 mmoles) en DMSO (12 ml). Tras 3 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de Celite (lavado con EtOAc). El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (disolución acuosa, saturada, 3 x) y salmuera (1 x). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en tolueno (10 ml), y se añadieron sulfato de cobre(II) (2,15 g, 13,5 mmoles) y (*R*)-(+)-*t*-butilsulfinamida (1,09 g, 8,98 mmoles). Tras agitar durante 2 días, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x) y salmuera (2 x). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente 5 hasta 40% de EtOAc en hexanos). Esto dio 1,165 mg (38%, 3 etapas) del producto deseado **S16-2** como un aceite espeso: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mezcla de rotámeros o isómeros *E/Z*, δ 8,09-7,98 (m, 1 H), 7,38-7,32 (m, 7 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,04-6,97 (m, 2 H), 5,04-4,89 (m, 2 H), 4,10-4,00 (m, 1 H), 3,87-3,74 (m, 1 H), 3,00-2,72 (m, 2 H), 2,44-2,38 (m, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,42 (s, 6 H), 1,15-1,07 (m, 9 H); MS (ESI) *m/z* 688,98, 690,98 (M+H).



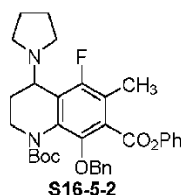
Se añadió gota a gota *t*-butil-litio (disolución 1,7 M, 1,98 ml, 3,37 mmoles) a una disolución a -100°C del compuesto **S16-2** (1,165 g, 1,689 mmoles) en THF (20 ml). Tras 5 min., la mezcla de reacción se paralizó con NH<sub>4</sub>Cl (disolución acuosa, saturada), se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 50 g, gradiente 30 hasta 90% de EtOAc en hexanos). Esto dio 505 mg (49%) del producto **S16-3** deseado como un sólido blanco (diastereómero único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,42-7,34 (m, 2 H), 7,33-7,22 (m, 6 H), 7,10-7,04 (m, 2 H), 4,93-4,76 (m, 3 H), 3,42-3,34 (m, 1 H), 2,37-2,27 (m, 4 H), 2,10-1,90 (m, 2 H), 1,33 (s, 9 H), 1,16 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 611,74 (M+H).



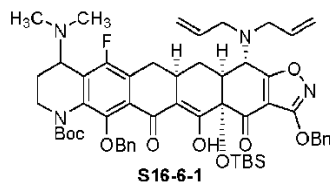
El compuesto **S16-3** (158 mg, 0,258 mmoles) se agitó en HCl (disolución 4 M en 1,4-dioxano, 0,5 ml) y MeOH (2,5 ml). Tras 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (disolución acuosa, saturada, 3 x) y salmuera (1 x). Los orgánicos se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para dar el compuesto **S16-4** (enantiómero único): MS (ESI) *m/z* 507,19 (M+H).



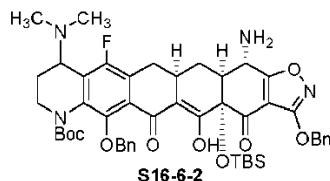
Se disolvió **S16-4** bruto (0,258 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml), y se añadieron  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (219 mg, 1,03 mmoles) y formaldehído (disolución acuosa al 37%, 1 ml). Tras 30 min., la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 3 x) y salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente 20 hasta 80% de EtOAc en hexanos) para dar 117 mg (85%, 2 etapas) del producto **S16-5-1** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44-7,20 (m, 8 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 4,98-4,76 (m, 2 H), 4,22-4,10 (m, 1 H), 3,90-3,82 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 1 H), 2,38-2,27 (m, 4 H), 2,20 (s, 6 H), 1,70-1,56 (m, 1 H), 1,30 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  535,32 (M+H).



Se disolvió **S16-4** bruto (0,247 mmoles) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 ml), y se añadieron trietilamina (0,103 ml, 0,741 mmoles) y 1,4-dibromobutano (0,0292 ml, 0,247 mmoles). La mezcla de reacción se calentó hasta  $130^\circ\text{C}$  durante 15 min. en un reactor de microondas. Se añadió 1,4-dibromobutano adicional (0,050 ml, 0,42 mmoles), y la mezcla se calentó de nuevo hasta  $130^\circ\text{C}$  durante 15 min. mediante un reactor de microondas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (disolución acuosa, saturada, 2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente 20 hasta 60% de EtOAc en hexanos) para dar 41,2 mg (30%, 2 etapas) del producto **S16-5-2** (enantiómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,40-7,20 (m, 8 H), 7,08-7,01 (m, 2 H), 5,00 y 4,79 (ABq,  $J = 10,6$  Hz, 2 H), 4,22-4,10 (m, 1 H), 3,84-3,80 (m, 1 H), 3,20-3,08 (m, 1 H), 2,68-2,58 (m, 2 H), 2,42-2,30 (m, 6 H), 1,76-1,55 (m, 5 H), 1,30 (s, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  561,23 (M+H).

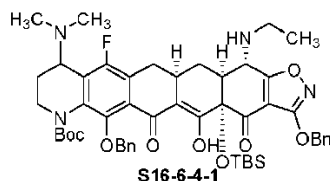


Se preparó diisopropilamido de litio a partir de diisopropilamina (0,0382 ml, 0,270 mmoles) y  $n\text{-BuLi}$  (disolución 1,6 M, 0,169 ml, 0,270 mmoles) en THF (3 ml) a  $-40^\circ\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ , y se añadió TMEDA (0,125 ml, 0,832 mmoles). Entonces se añadió gota a gota una disolución del compuesto **S16-5-1** (117 mg, 0,219 mmoles) en THF (1 ml), dando como resultado una disolución naranja-roja. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^\circ\text{C}$  durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de enona **S1-9-2** (111 mg, 0,208 mmoles) en THF (1 ml), seguido de LHMDS (disolución 1,0 M, 0,25 ml, 0,25 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 h. La reacción se paralizó mediante la adición de cloruro de amonio (disolución acuosa, saturada) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua (3 x) y salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente de 15 hasta 50% de EtOAc en hexanos). Esto dio 116 mg de **S16-6-1** (57%, diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,9 (s, 1 H), 7,44-7,36 (m, 2 H), 7,36-7,12 (m, 8 H), 5,87-5,65 (m, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 5,20-5,00 (m, 4 H), 4,96-4,84 (m, 1 H), 4,66-4,48 (m, 1 H), 4,12-3,95 (m, 2 H), 3,82-3,72 (m, 1 H), 3,28-3,18 (m, 2 H), 3,17-3,00 (m, 3 H), 2,95-2,80 (m, 2 H), 2,51 (t,  $J = 14,7$  Hz, 1 H), 2,44-2,16 (m, 3 H), 2,10 (s, 6 H), 2,25-1,96 (m, 1 H), 1,58-1,44 (m, 1 H), 1,33 (s, 2,7 H), 1,07 (s, 5,3 H), 0,68 (s, 9 H), 0,15 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  975,39 (M+H).

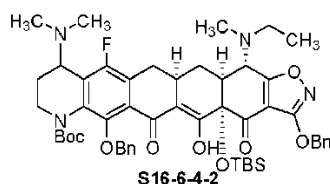


Se disolvieron compuesto **S16-6-1** (42,2 mg, 0,0433 mmoles), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (27,0 mg, 0,173 mmoles), y  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$  (5,0 mg, 0,0043 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml), y la mezcla de reacción se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Tras 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (saturado, acuoso, 3 x) y amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se

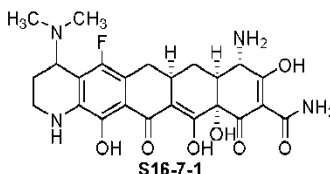
purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de 50 hasta 100% de EtOAc en hexanos). Esto dio 30,9 mg de **S16-6-2** (80%, diastereómero único): MS (ESI)  $m/z$  895,38 (M+H).



- 5 El compuesto **S16-6-2** (30,9 mg, 0,0345 mmoles) y ácido acético (0,0039 ml, 0,069 mmoles) se disolvieron en MeOH (1 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron Na(OAc)<sub>3</sub>BH (14,6 mg, 0,069 mmoles) y acetaldehído (disolución al 50% en peso en EtOH, 0,0026 ml, 0,0518 mmoles). Tras 10 min., se observó ~90% de conversión mediante LC/MS. Se añadieron Na(OAc)<sub>3</sub>BH (14,6 mg, 0,069 mmoles) y acetaldehído (disolución al 50% en peso en EtOH, 0,0026 ml, 0,0518 mmoles) adicionales. Tras 5 min., la mezcla de reacción se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 2 x) y amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. Esto dio 28,5 mg (90%) de **S16-6-4-1** bruto, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI)  $m/z$  923,36 (M+H).

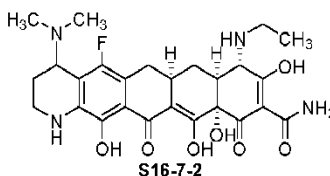


- 15 Se añadió formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,5 ml) a una mezcla de compuesto **S16-6-4-1** (14,3 mg, 0,0155 mmoles) y Na(OAc)<sub>3</sub>BH (9,8 mg, 0,046 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml). Tras 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 2 x) y amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el compuesto **S16-6-4-2** bruto, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI)  $m/z$  937,49 (M+H).



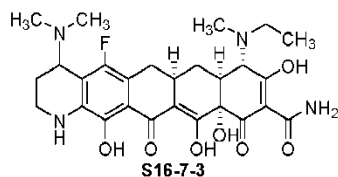
- 20 El compuesto **S16-6-2** (19,5 mg, 0,0218 mmoles) se agitó en ácido metanosulfónico (0,10 ml), sulfuro de dimetilo (0,020 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,20 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se concentró bajo un caudal de aire. Se añadieron sulfuro de dimetilo (0,020 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,040 ml), y la mezcla se agitó toda la noche. Se añadió sulfuro de dimetilo adicional (0,040 ml), y la mezcla se agitó durante 5 h. La mezcla de reacción se diluyó con HCl acuoso 0,05 N (2 ml) y se purificó directamente en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→50% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 7,6 mg (57%) de **S16-7-1** como un sólido amarillo (diastereómero único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>-OD) δ 4,73 (s, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 3,12-3,00 (m, 1 H), 2,99-2,82 (m, 7 H), 2,68-2,56 (m, 2 H), 2,26-2,15 (m, 2 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,62-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  503,11 (M+H).

- 30 Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **S16-6-4-1** y **S16-6-4-2** según los procedimientos para el compuesto **S16-7-1**:



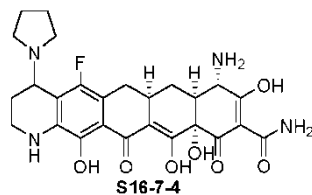
- 35 **S16-7-2** (diastereómero único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,73 (s, 1 H), 3,85 (s, 1 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,48-3,30 (m, 3 H), 3,20-2,78 (m, 9 H), 2,65-2,56 (m, 1 H), 2,24-2,14 (m, 2 H), 2,04-1,90 (m, 1 H), 1,60-1,49 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  531,18 (M+H).

## ES 2 712 476 T3

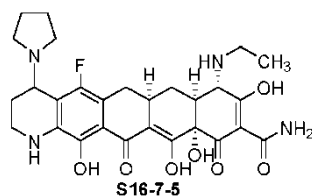


**S16-7-3** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,76-4,70 (m, 1 H), 4,21 (s, 0,5 H), 4,11 (s, 0,5 H), 3,70-3,60 (m, 1 H), 3,56-3,43 (m, 1 H), 3,40-3,30 (m, 2 H), 3,11-2,84 (m, 12 H), 2,65-2,56 (m, 1 H), 2,27-2,13 (m, 2 H), 2,03-1,90 (m, 1 H), 1,69-1,54 (m, 1 H), 1,45-1,34 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  545,23 (M+H).

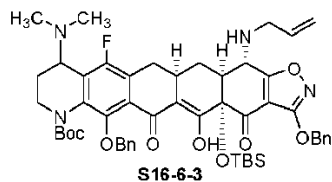
- 5 Los siguientes compuestos se prepararon según los procedimientos para el Ejemplo **S16-7-1** sustituyendo el compuesto **S16-5-2** por el compuesto **S16-5-1**:



10 **S16-7-4** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,76-4,70 (m, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,86-3,76 (m, 1 H), 3,67 (dd,  $J = 13,7, 5,04$  Hz, 1 H), 3,48-3,24 (m, 4 H), 3,07 (dd,  $J = 14,2, 4,6$  Hz, 1 H), 3,00-2,85 (m, 1 H), 2,66-2,61 (m, 1 H), 2,57-2,48 (m, 1 H), 2,28-2,10 (m, 4 H), 2,10-1,90 (m, 3 H), 1,63-1,52 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  529,14 (M+H).

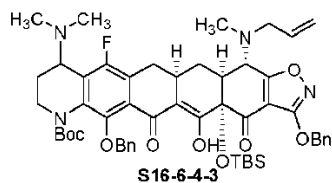


15 **S16-7-5** (diastereómero único): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4,77-4,72 (m, 1 H), 3,87-3,77 (m, 2 H), 3,67 (dd,  $J = 13,7, 5,5$  Hz, 1 H), 3,50-3,26 (m, 6 H), 3,06 (dd,  $J = 14,2, 4,6$  Hz, 1 H), 3,00-2,90 (m, 1 H), 2,86-2,79 (m, 1 H), 2,57-2,49 (m, 1 H), 2,28-2,12 (m, 4 H), 2,11-1,90 (m, 3 H), 1,60-1,48 (m, 1 H), 1,36 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  557,14 (M+H).



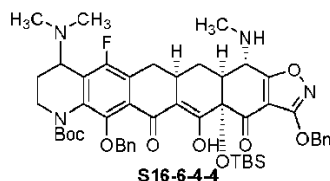
20 El compuesto **S16-6-1** (116 mg, 0,119 mmoles) y ácido 2-mercaptobenzoico (22,0 mg, 0,143 mmoles) se pesaron en un matraz. Éste se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Se añadió THF (2 ml) seguido de una disolución de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6,9 mg, 0,012 mmoles) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (5,1 mg, 0,012 mmoles) en THF (0,20 ml). Tras 6 h, se añadió  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (6,9 mg, 0,012 mmoles) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (5,1 mg, 0,012 mmoles) adicionales en THF (0,20 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (saturado, acuoso, 2 x) y amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de 20 hasta 100% de EtOAc en hexanos). Esto dio 33,9 mg (30%) de **S16-6-3**, 42,2 mg (36%) de **S16-6-1** recuperado, y 19,5 mg (18%) del producto desalilado completamente, **S16-6-2**. MS para **S16-6-3**: (ESI)  $m/z$  935,34 (M+H).

25

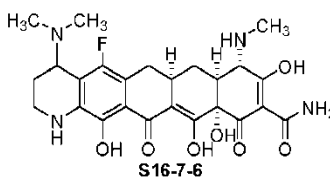


30 Se añadió formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,5 ml) a una mezcla de compuesto **S16-6-3** (33,9 mg, 0,0363 mmoles) y  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (23,0 mg, 0,109 mmoles) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 ml). Tras 1 h, se observó ~50% de conversión mediante LC/MS. Se añadieron formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,5 ml) y  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (25 mg, 0,12 mmoles) adicionales. Tras agitar toda la noche, se añadió  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (50 mg, 0,24 mmoles) adicional. Tras 2 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (saturado, acuoso, 3 x) y amortiguador de fosfato pH

7 (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El **S16-6-4-3** bruto se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 949,41 (M+H).

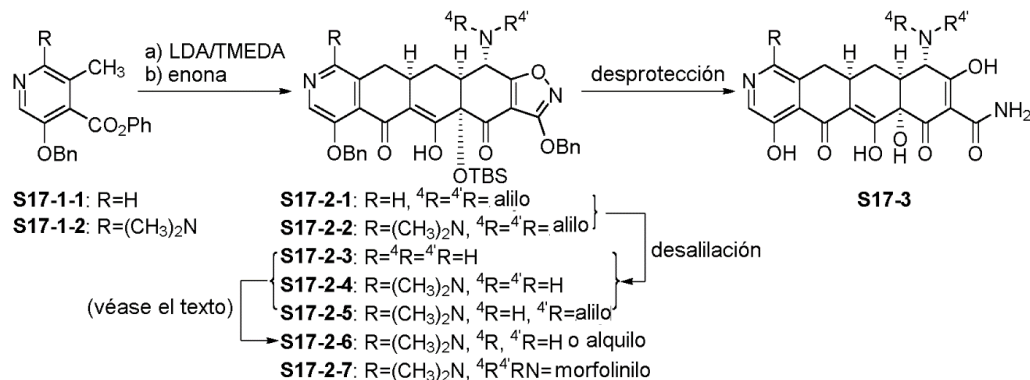


- 5 Se disolvieron compuesto **S16-6-4-3** (34,4 mg, 0,0363 mmoles), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (22,7 mg, 0,145 mmoles), y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (4,2 mg, 0,0036 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 ml), y la mezcla de reacción se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Tras 6 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 3 x) y amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de 50 hasta 100% de EtOAc en hexanos). Esto dio 32,8 mg (99%) de **S16-6-4-4**: MS (ESI) *m/z* 909,36 (M+H).

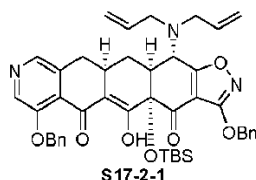


- 10 El compuesto **S16-6-4-4** (32,8 mg, 0,0361 mmoles) se agitó en metanosulfónico ácido (0,10 ml), sulfuro de dimetilo (0,020 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,20 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron sulfuro de dimetilo (0,040 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,040 ml). Tras 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con MeOH:HCl acuoso 0,05 N 1:1 (2 ml) y se purificó directamente en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→50% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 10,7 mg (47%) de **S16-7-6** como un sólido naranja-rojo (diastereómero único): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,76-4,71 (m, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,06 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,02-2,78 (m, 11 H), 2,66-2,56 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,04-1,92 (m, 1 H), 1,58-1,46 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 517,22 (M+H).
- 15
- 20

### Esquema 17

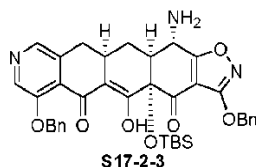


Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 17.

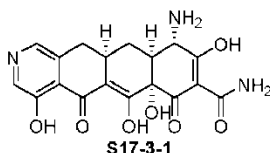


- 25 Se preparó diisopropilamido de litio a partir de diisopropilamina (0,0393 ml, 0,278 mmoles) y n-BuLi (disolución 1,6 M, 0,174 ml, 0,278 mmoles) en THF (3 ml) a -40°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadió TMEDA (0,128 ml, 0,856 mmoles). Una disolución del compuesto **S17-1-1** (75,0 mg, 0,235 mmoles, preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluye J. Med. Chem., 2011, 54, 1511) en THF (1 ml) se añadió entonces gota a gota, dando como resultado una disolución rojo intenso. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de enona **S1-9-2** (114 mg, 0,214 mmoles) en THF (1 ml), seguido de LHMSD (disolución 1,0 M, 0,257 ml, 0,257 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20°C
- 30

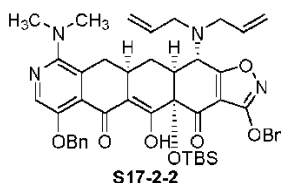
durante 1 h. La reacción se paralizó mediante la adición de cloruro de amonio (disolución acuosa, saturada) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua (3 x), NaOH ac. 1 N (3 x), amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), y salmuera (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente de 10 hasta 50% de EtOAc en hexanos). Esto dio 28,6 mg (18%) de **S17-2-1**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,7 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,54-7,24 (m, 10 H), 5,85-5,73 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,32-5,04 (m, 6 H), 4,06 (d, J = 10,4 Hz, 1 H), 3,36-3,16 (m, 4 H), 2,90-2,82 (m, 2 H), 2,60-2,40 (m, 1 H), 2,14-2,05 (m, 1 H), 1,64-1,50 (m, 1 H), 1,30-1,20 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 760,24 (M+H).



El compuesto **S17-2-1** (28,6 mg, 0,0376 mmoles), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (23,4 mg, 0,150 mmoles), y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (4,3 mg, 0,0038 mmoles) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml), y la mezcla de reacción se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Tras 5 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 3 x) y salmuera (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 10 g, gradiente de 50 hasta 100% de EtOAc en hexanos). Esto dio 4,8 mg (19%) de **S17-2-3**: MS (ESI) m/z 680,18 (M+H).

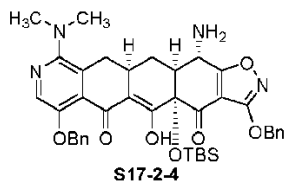


El compuesto **S17-2-3** (4,8 mg, 0,0706 mmoles) se agitó en ácido metanosulfónico (0,10 ml), sulfuro de dimetilo (0,020 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,20 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron sulfuro de dimetilo (0,040 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,040 ml). Tras 4 h, se añadió ácido metanosulfónico (0,040 ml) adicional, y la mezcla se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se purificó directamente en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→50% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 3,0 mg (92%) de **S17-3-1** como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,53 (s, 1 H), 8,31 (s, 1 H), 3,91 (s, 1 H), 3,42-3,008 (m, 2 H), 2,80-2,65 (m, 1 H), 2,34-2,24 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) m/z 388,03 (M+H).

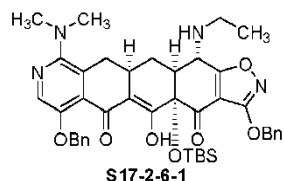


Se preparó diisopropilamido de litio a partir de diisopropilamina (0,107 ml, 0,754 mmoles) y n-BuLi (disolución 1,6 M, 0,471 ml, 0,754 mmoles) en THF (5 ml) a -40°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta -78°C, y se añadió TMEDA (0,377 ml, 2,51 mmoles). Entonces se añadió gota a gota una disolución del compuesto **S17-1-2** (239 mg, 0,659 mmoles, preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluye J. Med. Chem., 2011, 54, 1511) en THF (2 ml), dando como resultado una disolución naranja-roja. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min. Se añadió gota a gota una disolución de enona **S1-9-2** (336 mg, 0,628 mmoles) en THF (1 ml), seguido de LHMDS (disolución 1,0 M, 0,816 ml, 0,816 mmoles). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta -20°C durante 1 h. La reacción se paralizó mediante la adición de cloruro de amonio (disolución acuosa, saturada) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con agua (3 x) y salmuera (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente de 10 hasta 40% de EtOAc en hexanos). Esto dio 338,5 mg (67%) de **S17-2-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 15,5 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,54-7,48 (m, 2 H), 7,45-7,24 (m, 7 H), 7,14-7,08 (m, 1 H), 5,88-5,75 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,26-5,07 (m, 6 H), 4,12 (d, J = 10,1 Hz, 1 H), 3,40-3,18 (m, 4 H), 3,01 (dd, J = 15,3, 4,9 Hz, 1 H), 2,97-2,86 (m, 1 H), 2,76 (s, 6 H), 2,63 (t, J = 15,3 Hz, 1 H), 2,57-2,50 (m, 1 H), 2,48-2,36 (m, 1 H), 2,19-2,12 (m, 1 H), 0,80 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) m/z 803,27 (M+H).

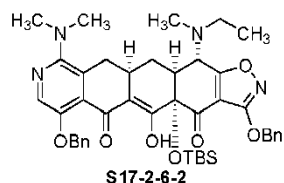




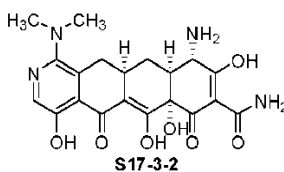
5 El compuesto **S17-2-2** (149 mg, 0,185 mmoles), ácido 1,3-dimetilbarbitúrico (115 mg, 0,740 mmoles), y Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (21,4 mg, 0,0185 mmoles) se disolvieron en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml), y la mezcla de reacción se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3x). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 3 x), amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), y salmuera (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente de 0 hasta 10% MeOH en EtOAc). Esto dio 98,1 mg (73%) de **S17-2-4**: MS (ESI) *m/z* 723,21 (M+H).



10 El compuesto **S17-2-4** (78,5 mg, 0,109 mmoles) y ácido acético (0,0124 ml, 0,217 mmoles) se disolvieron en MeOH (2 ml), y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C. Se añadieron Na(OAc)<sub>3</sub>BH (46 mg, 0,217 mmoles) y acetaldehído (disolución al 50% en peso en EtOH, 0,0217 ml, 0,217 mmoles). Tras 10 min., se observó la conversión completa mediante LC/MS. La mezcla de reacción se paralizó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso) y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 2 x), amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), y salmuera (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el producto **S17-2-6-1** bruto, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 751,30 (M+H).

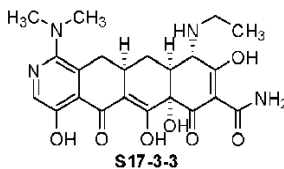


20 Se añadió formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,5 ml) a una mezcla de compuesto **S17-2-6-1** (20,4 mg, 0,0272 mmoles) y Na(OAc)<sub>3</sub>BH (17,3 mg, 0,0816 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Tras 1 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 2 x), amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida para dar el producto **S17-2-6-2** bruto, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 765,34 (M+H).

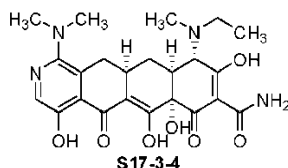


25 El compuesto **S17-2-4** (19,6 mg, 0,0271 mmoles) se agitó en ácido metanosulfónico (0,10 ml), sulfuro de dimetilo (0,020 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,20 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se concentró. Se añadieron sulfuro de dimetilo (0,080 ml), y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,040 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se concentró y se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerex 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→50% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 1,78 mg (13%) de **S17-3-2** como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,24-3,04 (m, 8 H), 2,74-2,64 (m, 1 H), 2,58 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,36-2,26 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 431,08 (M+H).

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **S17-2-6-1** y **S17-2-6-2** según los procedimientos para el compuesto **S17-3-2**:

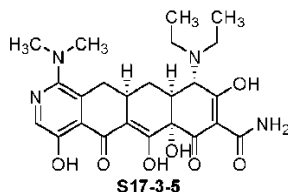


**S17-3-3:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20 (s, 1 H), 3,92 (s, 1 H), 3,46-3,30 (m, 2 H), 3,26-3,08 (m, 8 H), 2,93-2,84 (m, 1 H), 2,60 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,36-2,26 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,37 (t,  $J = 6,8$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  459,13 (M+H).

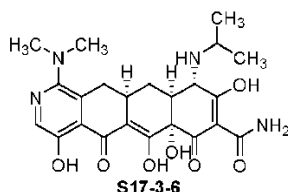


- 5 **S17-3-4:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (s, 1 H), 3,92 (d,  $J = 34,4$  Hz, 1 H), 3,58-3,44 (m, 1 H), 3,43-3,28 (m, 1 H), 3,24-3,12 (m, 8 H), 3,06-2,93 (m, 4 H), 2,60 (t,  $J = 13,7$  Hz, 1 H), 2,40-2,26 (m, 1 H), 1,78-1,64 (m, 1 H), 1,47-1,34 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  473,15 (M+H).

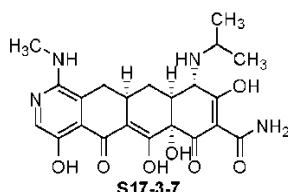
Los siguientes compuestos se prepararon a partir de **S17-2-4** según procedimientos similares para **S17-3-3**:



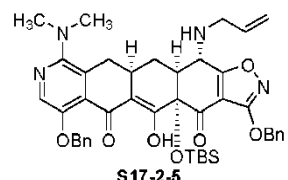
- 10 **S17-3-5:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (s, 1 H), 4,30 (s, 1 H), 3,66-3,53 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 3,40-3,30 (m, 1 H), 3,24-3,12 (m, 8 H), 3,00-2,93 (m, 1 H), 2,59 (t,  $J = 15,1$  Hz, 1 H), 2,37-2,29 (m, 1 H), 1,76-1,64 (m, 1 H), 1,41 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  487,13 (M+H).



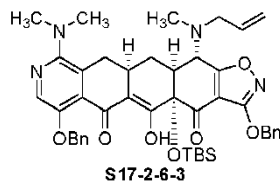
- 15 **S17-3-6:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,20 (s, 1 H), 4,01 (s, 1 H), 3,83 (hept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,24-3,10 (m, 8 H), 2,94-2,84 (m, 1 H), 2,65-2,55 (m, 1 H), 2,38-2,28 (m, 1 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,46-1,34 (m, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  473,11 (M+H).



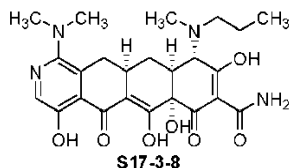
- 20 El compuesto **S17-3-7** se aisló como un subproducto a partir de la etapa de desprotección del ácido metanosulfónico de **S17-3-6**. **S17-3-7:** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,53 (s, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 3,82 (hept,  $J = 6,4$  Hz, 1 H), 3,36-3,26 (m, 1 H), 3,02 (s, 3 H), 2,94-2,84 (m, 2 H), 2,36-2,26 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,41 (dd,  $J = 15,1, 6,4$  Hz, 6 H); MS (ESI)  $m/z$  459,05 (M+H).



- 25 El compuesto **S17-2-2** (165 mg, 0,205 mmoles) y ácido 2-mercaptobenzoico (37,9 mg, 0,246 mmoles) se pesaron en un matraz. Éste se vació y se volvió a llenar con nitrógeno (3 x). Se añadió THF (2 ml) seguido de una disolución de  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (12 mg, 0,021 mmoles) y 1,4-bis(difenilfosfino)butano (9,0 mg, 0,021 mmoles) en THF (0,20 ml). Tras 4 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  (saturado, acuoso, 2 x), amortiguador de fosfato pH 7 (1 x), y salmuera (1 x), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró, y se concentró a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, gradiente de 20 hasta 100% de EtOAc en hexanos). Esto dio 52,3 mg (34%) de **S17-2-5** y 17,0 mg (11%) del producto desalilado completamente, **S17-2-4**. Datos para
- 30 **S17-2-5:** MS (ESI)  $m/z$  763,23 (M+H).



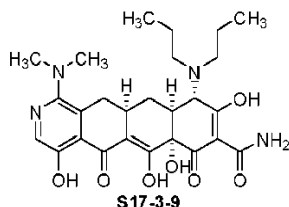
5 Se añadió formaldehído (disolución acuosa al 37%, 0,5 ml) a una mezcla de compuesto **S17-2-5** (26,1 mg, 0,0342 mmoles) y Na(OAc)<sub>3</sub>BH (21,7 mg, 0,103 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 ml). Se añadieron porciones adicionales de Na(OAc)<sub>3</sub>BH (22 mg, 0,11 mmoles) aproximadamente cada 10 min. durante la siguiente 1 h (6 total). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (saturado, acuoso, 2 x) y salmuera (1 x), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida para producir el producto **S17-2-6-3** bruto, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 777,24 (M+H).



10 El compuesto **S17-2-6-3** (13,3 mg, 0,0171 mmoles) se agitó en HF acuoso (disolución al 48-50%, 0,40 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (4,8 g) en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los orgánicos se concentraron y se volvieron a disolver en MeOH (1 ml), 1,4-dioxano (1 ml), y HCl acuoso 6 N (0,2 ml). Se añadió Pd al 10% sobre carbono (Degussa, 5 mg), y se introdujo una atmósfera de hidrógeno (balón). Tras 1 h, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite (lavado con MeOH). El filtrado se concentró y se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→50% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 2,4 mg (25%) de **S17-3-8** como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4,76-4,71 (m, 1 H), 3,81 (s, 1 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,42-3,32 (m, 1 H), 3,06 (dd, *J* = 15,1, 4,6 Hz, 1 H), 3,02-2,78 (m, 11 H), 2,66-2,56 (m, 1 H), 2,24-2,12 (m, 2 H), 2,04-1,92 (m, 1 H), 1,58-1,46 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 487,17 (M+H).

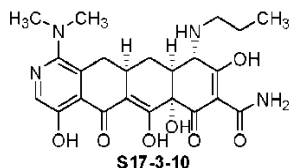
15

20

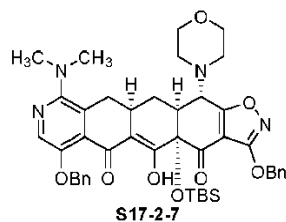


25 El compuesto **S17-2-2** (16,4 mg, 0,0204 mmoles) se agitó en HF acuoso (disolución al 48-50%, 0,40 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Tras 2 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (4,8 g) en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los orgánicos se concentraron y se volvieron a disolver en MeOH (2 ml), 1,4-dioxano (2 ml), y HCl acuoso 6 N (0,2 ml). Se añadió Pd al 10% sobre carbono (Degussa, 5 mg), y se introdujo una atmósfera de hidrógeno (balón). Tras 1 h, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite (lavado con MeOH). El filtrado se concentró y se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→50% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 0,88 mg (7%) de **S17-3-9** como un sólido amarillo y 6,8 mg (61%) del compuesto mono-propílico **S17-3-10**. Datos para **S17-3-9**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (s, 1 H), 4,26 (s, 1 H), 3,65-3,45 (m, 4 H), 3,24-2,90 (m, 9 H), 2,54 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,32-2,20 (m, 1 H), 1,94-1,60 (m, 5 H), 1,12-0,92 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 515,21 (M+H).

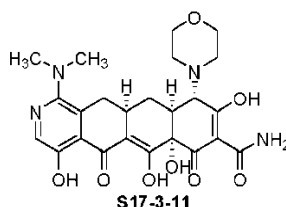
30



35 **S17-3-10**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,20 (s, 1 H), 3,93 (s, 1 H), 3,26-3,08 (m, 10 H), 2,96-2,88 (m, 1 H), 2,59 (t, *J* = 14,6 Hz, 1 H), 2,37-2,27 (m, 1 H), 1,84-1,72 (m, 2 H), 1,70-1,60 (m, 1 H), 1,03 (t, *J* = 7,8 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 473,12 (M+H).

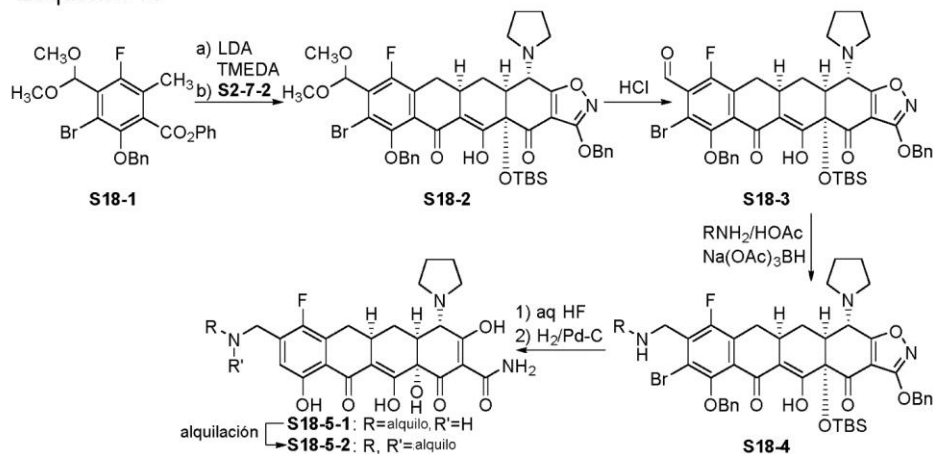


Se preparó diisopropilamido de litio a partir de diisopropilamina (0,024 ml, 0,167 mmoles) y n-BuLi (disolución 1,84 M, 0,091 ml, 0,167 mmoles) en THF (2 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió TMEDA (0,091 ml, 0,608 mmoles). Entonces se añadió gota a gota una disolución del compuesto **S17-1-2** (55,3 mg, 0,152 mmoles) en THF (0,5 ml), dando como resultado una disolución naranja intenso. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 min. Se añadió gota a gota una disolución de enona **S2-7-3** (40 mg, 0,076 mmoles) en THF (0,5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 45 min. La reacción se paralizó mediante la adición de cloruro de amonio (disolución acuosa, saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante purificación por HPLC de fase inversa preparativa en un sistema Waters Autopurification usando una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ , 19  $\times$  50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; gradiente: 80 $\rightarrow$ 100% de B durante 15 min.; recogida de la fracción dirigida por masas]. Esto dio 28,9 mg (48%) de **S17-2-7**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,5 (s, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,52-7,22 (m, 10 H), 5,36 (s, 2 H), 5,22-5,12 (m, 2 H), 4,03 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,74-3,70 (m, 4 H), 3,12-2,86 (m, 4 H), 2,72 (s, 6 H), 2,66-2,54 (m, 4 H), 2,51-2,38 (m, 1 H), 2,24-2,16 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,13 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  793,45 (M+H).



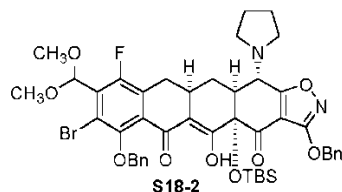
El compuesto **S17-2-7** (28,9 mg, 0,0364 mmoles) se agitó en HF acuoso (disolución al 48-50%, 0,40 ml) y acetonitrilo (0,6 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (4,8 g) en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x). Los orgánicos se secan sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El material se disolvió en MeOH (1 ml) y 1,4-dioxano (1 ml), se añadió Pd al 10% sobre carbono (Degussa, 5 mg), y se introdujo una atmósfera de hidrógeno (balón). Tras 2 h, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite (lavado con MeOH). El filtrado se concentró y se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP 100A [10  $\mu\text{m}$ , 30  $\times$  21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; gradiente: 0 $\rightarrow$ 100% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 12,6 mg (60%) de **S17-3-11** como un sólido naranja: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,21 (s, 1 H), 4,21 (s, 1 H), 4,12-3,94 (m, 3 H), 3,93-3,74 (m, 2 H), 3,70-3,52 (m, 3 H), 3,34-3,18 (m, 9 H), 2,61 (t,  $J = 14,6$  Hz, 1 H), 2,43-2,35 (m, 1 H), 1,74-1,62 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  501,29 (M+H).

## Esquema 18

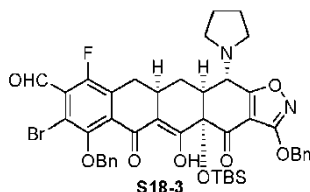


30

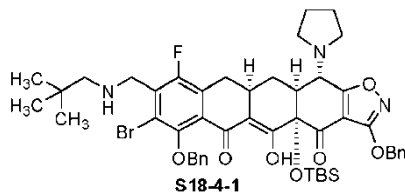
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 18.



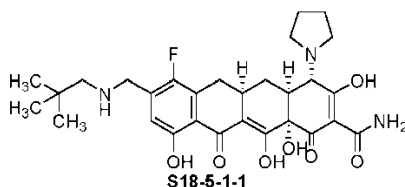
Se preparó diisopropilamido de litio a partir de diisopropilamina (0,0807 ml, 0,571 mmoles) y n-BuLi (disolución 2,5 M, 0,228 ml, 0,571 mmoles) en THF (10 ml) a  $-40^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió TMEDA (0,367 ml, 2,45 mmoles). Se añadió gota a gota una disolución del compuesto **S18-1** (240 mg, 0,489 mmoles, preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluye el documento WO2011123536) en THF (5 ml), dando como resultado una disolución rojo intenso. La mezcla de reacción se agitó a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 5 min. Se añadió gota a gota una disolución de enona **S2-7-2** (208 mg, 0,408 mmoles) en THF (2 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $-20^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. La reacción se paralizó mediante la adición de cloruro de amonio (disolución acuosa, saturada) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó mediante cromatografía en columna (columna Biotage de 25 g, 5 hasta 40% de EtOAc en hexanos gradiente). Esto dio 198 mg (54%) de **S18-2**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15,96 (s, 1 H), 7,55 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 7,48 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2 H), 7,40-7,29 (m, 6 H), 5,78 (s, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 4,95 (ABq,  $J = 26,2, 9,2$  Hz, 2 H), 4,19 (d,  $J = 10,4$  Hz, 1 H), 3,52 (s, 6 H), 3,21 (dd,  $J = 16,5, 5,5$  Hz, 1 H), 3,07-2,92 (m, 3 H), 2,70-2,58 (m, 3 H), 2,48-2,32 (m, 2 H), 2,15-2,08 (m, 1 H), 1,88-1,80 (m, 4 H), 0,80 (s, 9 H), 0,25 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  903,25, 905,25 (M+H).



El compuesto **S18-2** (198 mg, 0,219 mmoles) se disolvió en THF (5 ml), y se añadió HCl acuoso 6 N (0,5 ml). Tras 4 h, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para dar **S18-3** bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional: MS (ESI)  $m/z$  857,23, 859,20 (M+H).



El compuesto **S18-3** (78,2 mg, 0,0874 mmoles) se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml). Se añadieron HOAc (0,015 ml, 0,262 mmoles) y 2,2-dimetilpropan-1-amina (22,8 mg, 0,262 mmoles). La mezcla se agitó durante 30 min., y se añadió  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (37 mg, 0,175 mmoles). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se diluyó con amortiguador de fosfato pH 7,4 y se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x). Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron para dar **S18-4-1** bruto, que se usó para la etapa siguiente sin purificación adicional: MS (ESI)  $m/z$  928,32, 930,35 (M+H).

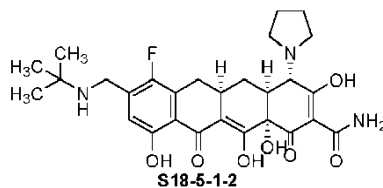


El compuesto **S18-4-1** (bruto, 0,0874 mmoles) se agitó en HF acuoso (disolución al 48-50%, 0,40 ml) y 1,4-dioxano (1 ml). Tras agitar toda la noche, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (4,8 g) en agua (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x). Los orgánicos se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron. El material se disolvió en MeOH (2 ml) y 1,4-dioxano (2 ml), y se añadió Pd al 10%-C (5 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno (balón), y se añadió HCl 0,5 M en MeOH (0,2 ml). Tras 2 h, la mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se filtró a través de Celite. El filtrado se concentró, y el material se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10  $\mu$  RP 100A [10  $\mu\text{m}$ , 30  $\times$  21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; gradiente: 20 $\rightarrow$ 100% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 30,5 mg (55%) de **S18-5-1-1** como un sólido amarillo: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,13 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,33 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 4,00-

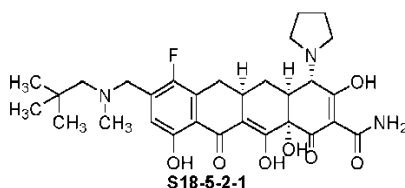
## ES 2 712 476 T3

3,90 (m, 1 H), 3,80-3,68 (m, 1 H), 3,60-3,40 (m, 2 H), 3,28-3,02 (m, 3 H), 2,92 (s, 2 H), 2,38-1,95 (m, 6 H), 1,68-1,54 (m, 1 H), 1,06 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 558,31 (M+H).

El siguiente Ejemplo se preparó según los procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo **S18-5-1-1**:

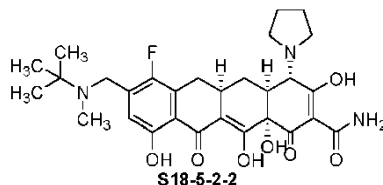


- 5 **S18-5-1-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,22 (s, 2 H), 4,09 (s, 1 H), 3,98-3,88 (m, 1 H), 3,78-3,68 (m, 1 H), 3,60-3,40 (m, 2 H), 3,28-3,00 (m, 3 H), 2,38-1,95 (m, 6 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,47 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 544,28 (M+H).

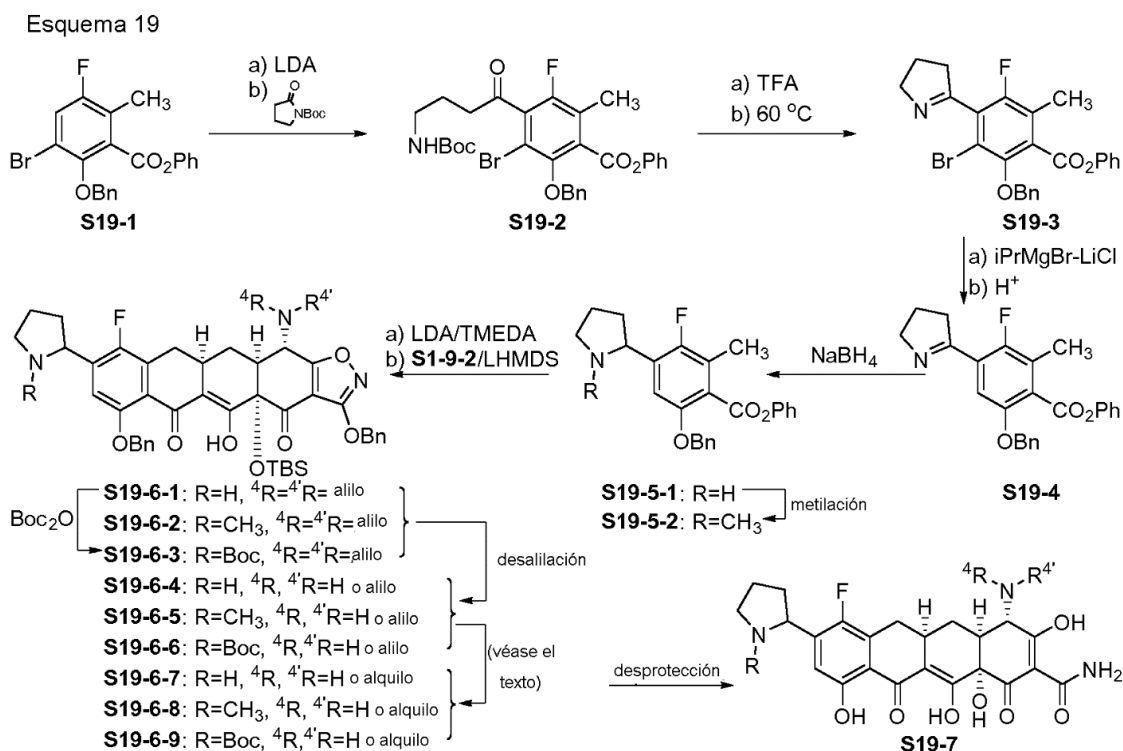


- 10 El compuesto **S18-5-1-1** (11,6 mg, 0,0184 mmoles) se disolvió en DMF (0,5 ml) y se añadieron trietilamina (0,0051 ml, 0,0368 mmoles), InCl<sub>3</sub> (0,41 mg, 0,0018 mmoles), y formaldehído (0,0041 ml, 0,0552 mmoles). Tras 30 min., la mezcla de reacción se diluyó con HCl 0,5 M en MeOH (0,5 ml) y se añadió gota a gota a éter dietílico (125 ml). El sólido resultante se recogió mediante filtración a través de Celite (lavado con éter dietílico, 3 x). El sólido se disolvió en MeOH y se concentró. El material se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerx 10 μ RP 100A [10 μm, 30 × 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua;
- 15 Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 20→100% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir 2,9 mg (24%) de **S18-5-2-1** como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,09 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,56 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 4,33 (d, *J* = 12,8 Hz, 1 H), 3,99 (s, 1 H), 3,98-3,90 (m, 1 H), 3,78-3,65 (m, 1 H), 3,51-3,36 (m, 2 H), 3,25-3,10 (m, 2 H), 3,10-2,90 (m, 5 H), 2,46-2,32 (m, 1 H), 2,26-1,94 (m, 6 H), 1,70-1,58 (m, 1 H), 1,07 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 572,31 (M+H).

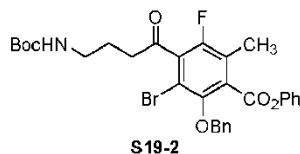
- 20 El siguiente Ejemplo se preparó según los procedimientos similares a aquellos descritos para el Ejemplo **S18-5-2-1**:



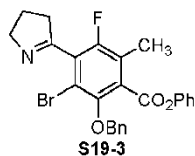
**S18-5-2-2**: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,21-7,17 (m, 1 H), 4,13-4,02 (m, 3 H), 3,90-3,78 (m, 1 H), 3,62-3,50 (m, 2 H), 3,35-28 (m, 1 H), 3,23-3,09 (m, 1 H), 2,92-2,80 (m, 4 H), 2,56-2,42 (m, 1 H), 2,38-2,03 (m, 6 H), 1,80-1,60 (m, 10 H); MS (ESI) *m/z* 558,34 (M+H).



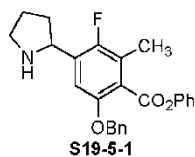
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 19.



- 5 A una disolución de *i*-Pr<sub>2</sub>NH (0,56 ml, 3,97 mmoles, 1,5 eq.) en THF (25 ml) se añadió *n*-BuLi (2,34 ml, 1,7 M/hexanos, 3,97 mmoles, 1,5 eq.) gota a gota a -78°C. La reacción se dejó calentar hasta 0°C y después se enfrió hasta -78°C. Se añadió a -78°C una disolución de éster **S19-1** (1,10 g, 2,65 mmoles, 1 eq., preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluye el documento WO2011123536) en THF (3 ml), y la mezcla se agitó durante 25 min. Se añadió a -78°C una disolución de *N*-Boc-2-pirrolidinona (1,23 g, 6,63 mmoles, 2,5 eq.) en THF (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 25 min., se calentó lentamente a -30°C, y se agitó a -30°C durante 20 min. La reacción se paralizó con amortiguador de fosfato acuoso (5 ml, pH = 7). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (1:0 hasta 7:1) para producir **S19-2** (800 mg, 50%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,50 (m, 8 H), 7,01-7,06 (m, 2 H), 5,09 (s, 2 H), 4,61-4,70 (br, 1 H), 3,20-3,27 (m, 2 H), 2,88 (t, *J* = 7,0 Hz, 2 H), 2,34 (d, *J* = 1,8 Hz, 3 H), 1,94 (dq, *J* = 6,7, 6,7 Hz, 2 H), 1,43 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 624,44 (M+Na).
- 10
- 15

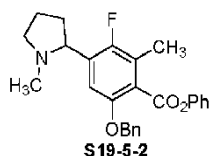


- A una disolución de cetona **S19-2** (800 mg, 1,33 mmoles) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 ml) se añadió TFA (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a rt durante 1 h y se concentró. Se añadió una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,0 g) en agua (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se concentraron. El residuo se volvió a disolver en tolueno/EtOAc (1:1, 25 ml), se agitó a 60°C durante 20 h, y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (1:0 hasta 3:1) para producir **S19-3** (600 mg, 93%): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24-7,50 (m, 8 H), 7,02-7,07 (m, 2 H), 5,10 (s, 2 H), 4,12-4,17 (m, 2 H), 2,82-2,89 (m, 2 H), 2,34 (d, *J* = 2,4 Hz, 3 H), 2,06-2,15 (m, 2 H); MS (ESI) *m/z* 480,31 (M-H).
- 20

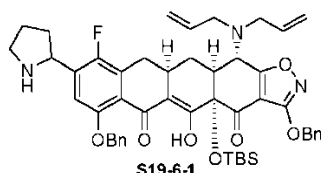


A una disolución de **S19-3** (500 mg, 1,04 mmoles, 1 eq.) en THF (20 ml) se añadió *i*-PrMgBr-LiCl (3,50 ml, 1,2 M/THF, 4,16 mmoles, 4 eq.) a  $-50^{\circ}\text{C}$ . La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta  $0^{\circ}\text{C}$  durante 1 h y se agitó a  $0^{\circ}\text{C}$  durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió con amortiguador de fosfato acuoso (10 ml, pH = 7) y se extrajo con EtOAc (100 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (3 x 20 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentró hasta sequedad para dar el intermedio **S19-4**.

**S19-4** se volvió a disolver en  $\text{CH}_3\text{OH}$  (20 ml) y se añadió con  $\text{NaBH}_4$  (100 mg, 2,64 mmoles, 2,5 eq.). La disolución se agitó a rt durante 40 min. Se añadió HCl/1,4-dioxano (4 ml, 4 N). La mezcla se agitó a rt durante 10 min. y se concentró. Se añadió NaOH acuoso (10 ml, 1 N). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/EtOAc (1:0 hasta 0:1) para producir **S19-5-1** (330 mg, 79% a lo largo de 2 etapas): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,05-7,45 (m, 11 H), 5,13 (s, 2 H), 4,41 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1 H), 3,01-3,18 (m, 2 H), 2,34 (d,  $J = 1,8$  Hz, 3 H), 2,20-2,32 (m, 1 H), 1,52-1,80 (comp, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  405,97 (M+H).



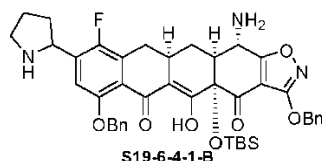
A una disolución de **S19-5-1** (350 mg, 0,864 mmoles, 1 eq.) en dicloroetano (5 ml) se añadió formaldehído acuoso (37%, 322  $\mu\text{l}$ , 4,32 mmoles, 5 eq.), seguido de ácido acético (247  $\mu\text{l}$ , 4,32 mmoles, 5 eq.). Tras 10 min., se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (905 mg, 4,27 mmoles, 5 eq.). Tras 110 min., la disolución de la reacción se diluyó lentamente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (4 ml) y se agitó 20 min., después se diluyó adicionalmente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (20 ml), agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de 20% hasta 60% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto deseado **S19-5-2** (292 mg, 80%) como un sólido blanco. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,40 (m, 2 H), 7,39-7,27 (m, 5 H), 7,25-7,22 (m, 1 H), 7,12-7,02 (m, 1 H), 5,15 (s, 2 H), 3,46 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 3,25 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 2,33-2,24 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H), 1,98-1,78 (m, 2 H), 1,69-1,50 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  418,27 (M-H).



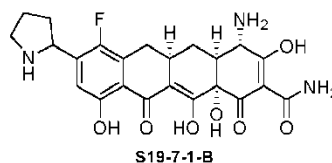
Se preparó diisopropilamiduro de litio (3,2 eq.) a  $-40^{\circ}\text{C}$  a partir de *ni*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 1,23 ml, 1,96 mmoles) y diisopropilamina (287  $\mu\text{l}$ , 2,03 mmoles) en THF (15 ml). La disolución se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió TMEDA (304  $\mu\text{l}$ , 2,03 mmoles, 3,2 eq.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S19-5-1** (766 mg, 1,89 mmoles, 3,0 eq.) en THF (2 ml) con un enjuague de 500  $\mu\text{l}$  de THF, manteniendo la temp interna por debajo de  $-70^{\circ}\text{C}$ . La disolución se volvió de color rojo intenso. Tras 30 min. a esta temperatura, se añadió gota a gota vía una jeringuilla una disolución de dialilenona **S1-9-2** (339 mg, 0,634 mmoles, 1 eq.) en THF (2 ml) con un enjuague de 500  $\mu\text{l}$  de THF. Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar durante 75 min. La base en exceso se paralizó a  $-10^{\circ}\text{C}$  mediante la adición de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  acuoso saturado (6 ml). La mezcla de reacción se diluyó con amortiguador de fosfato pH 7 (40 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ ,  $19 \times 50$  mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; gradiente: 40 $\rightarrow$ 60% de B; recogida de la fracción dirigida por masas], produciendo 89,8 mg de un diastereómero que eluye más pronto (**S19-6-1-A**: diastereómero A), 120 mg de un diastereómero que eluye más tarde (**S19-6-1-B**: diastereómero B), y 34 mg de una mezcla diastereomérica (45% de rendimiento total). **S19-6-1-A**: RMN  $^1\text{H}$  (diastereómero A: 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52-7,46 (m, 4 H), 7,41-7,30 (m, 5 H), 7,28-7,25 (m, 1 H), 7,14 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 5,87-5,72 (m, 2 H), 7,36 (s, 2 H), 5,25-5,12 (m, 4 H), 5,10 (d,  $J = 10,4$  Hz, 2 H), 4,43 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 4,07 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 3,36-3,28 (m, 2 H), 3,25-3,02 (m, 5 H), 2,99-2,91 (m, 1 H), 2,62-2,53 (m, 1 H), 2,52-2,48 (m, 2 H), 2,32-2,21 (m, 1 H), 2,16-2,08 (m, 1 H), 1,89-1,80 (m, 2 H), 1,67-1,57 (m, 1 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  846,54 (M+H). **S19-6-1-B**: RMN  $^1\text{H}$  (diastereómero B: 400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,57-7,47 (m, 4 H), 7,40-7,22 (m, 7 H), 5,84-5,73 (m, 2 H), 5,37 (s, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,16 (d,  $J = 16,5$  Hz, 2 H), 5,11 (d,  $J = 9,8$  Hz, 2 H), 4,75 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1 H), 4,04 (d,  $J = 10,3$



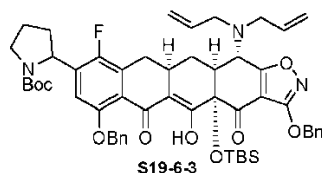
H<sub>z</sub>, 1 H, 3,43-3,34 (m, 1 H), 3,42-3,08 (m, 6 H), 3,03-2,91 (m, 1 H), 2,66-2,53 (m, 1 H), 2,52-2,30 (m, 3 H), 2,14-2,07 (m, 1 H), 2,02-1,82 (m, 3 H), 0,82 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 846,54 (M+H).



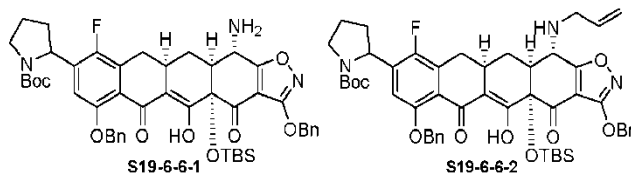
Una disolución de **S19-6-1-B** (13 mg, 0,016 mmoles, 1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (1,8 mg, 0,0016 mmoles, 0,1 eq.) y ácido dimetilbarbitúrico (12,3 mg, 0,079 mmoles, 5 eq.) en diclorometano (750  $\mu$ l) se desgasificó con gas nitrógeno efervescente durante dos minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 17 h. se añadieron disolvente (1 ml) y catalizador de Pd (3 mg, 0,25 mmoles, 0,2 eq.) adicionales, y la disolución se desgasificó como anteriormente. Tras 42 h adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 10 g, gradiente de 1% hasta 10% MeOH en diclorometano) proporcionó el compuesto **S19-6-4-1-B** deseado (4,8 mg, 40%, diastereómero B): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,60-7,41 (m, 4 H), 7,40-7,23 (m, 6 H), 7,18-7,12 (m, 1 H), 5,43-5,32 (m, 2 H), 5,28-5,14 (m, 2 H), 4,42-4,36 (m, 1 H), 3,91 (brs, 1 H), 3,14-2,98 (m, 2 H), 2,83-2,72 (m, 1 H), 2,64-2,58 (m, 1 H), 2,30-2,02 (m, 2 H), 1,87-1,77 (m, 2 H), 1,24 (brs, 1 H), 0,90-0,82 (m, 1 H), 0,75 (s, 9 H), 0,20 (s, 3 H), 0,09 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 766,47 (M+H).



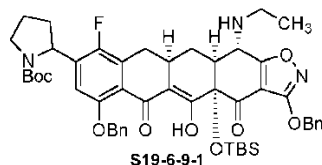
Una disolución de **S19-6-1-B** (4,8 mg, 0,0063 mmoles) en diclorometano (200  $\mu$ l) se enfrió hasta 0°C, se añadió sulfuro de dimetilo (10  $\mu$ l), seguido de la adición gota a gota de ácido metanosulfónico. La mezcla de reacción se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 21 h. El disolvente iclorometánico se evaporó bajo una corriente de N<sub>2</sub>, se añadieron otros 50  $\mu$ l de diclorometano y 10  $\mu$ l de sulfuro de dimetilo. Tras 5 d adicionales, el disolvente se evaporó y el residuo rojo-naranja resultante se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerex 10  $\mu$  RP 100A [10  $\mu$ m, 30 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B: CH<sub>3</sub>CN; gradiente: 0→30% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto **S19-7-1-B** deseado (1,4 mg, 42%) como un sólido amarillo: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6,97 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 3,88 (s, 1 H), 3,53-3,39 (m, 2 H), 3,22-3,16 (m, 1 H), 3,08-2,96 (m, 1 H), 2,71-2,62 (m, 2 H), 2,58-2,45 (m, 1 H), 2,40-2,12 (m, 5 H), 2,67-2,53 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 474,10 (M+H).



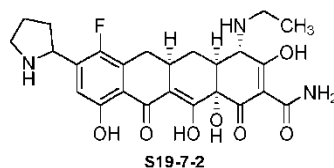
A una disolución de **S19-6-1-A** (diastereómero A, 89,8 mg, 0,106 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (1 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (28,5 mg, 0,130 mmoles, 1,2 eq.) y dimetilaminopiridina (1,3 mg, 0,011 mmoles, 0,1 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 70 min., la mezcla se colocó en el frigorífico (4°C) toda la noche, después diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 10 g, gradiente de 5% hasta 40% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **S19-6-3-A** deseado (80,7 mg, 80%) como un aceite. Se aplicaron condiciones similares a **S19-6-1-B** (diastereómero B, 120 mg, 0,142 mmoles) para proporcionar 58 mg de **S19-6-3-B** deseado (43%). **S19-6-3-A**: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero A, rotámeros: 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16,05 (m, 1 H), 7,52-7,25 (m, 10 H), 6,66-6,51 (m, 1 H), 5,87-5,72 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,25-4,90 (m, 6 H), 3,65-2,88 (m, 8 H), 2,63-2,17 (m, 3 H), 2,15-2,07 (m, 1 H), 1,88-1,62 (m, 2 H), 1,47, 1,19 (m, 9 H), 0,81 (s, 9 H), 0,24 (s, 3 H), 0,12 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 946,64 (M+H). **S19-6-3-B**: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero B, rotámeros: 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,53-7,25 (m, 10 H), 6,49-6,41 (m, 1 H), 5,35 (s, 2 H), 5,25-4,89 (m, 6 H), 3,57-3,01 (m, 8 H), 2,67-2,37 (m, 3 H), 2,29-2,15 (m, 1 H), 1,48-1,10 (m, 9 H), 0,88-0,79 (m, 9 H), 0,27-0,09 (m, 6H); MS (ESI) *m/z* 946,67 (M+H).



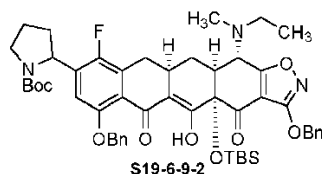
A una disolución de **S19-6-3-A** (diastereómero A, 80,7 mg, 0,085 mmoles, 1 eq.) y ácido 2-mercaptobenzoico (15,8 mg, 0,102 mmoles, 1,2 eq.) en THF (1 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadieron gota a gota vía una jeringuilla 100  $\mu$ l de una disolución seca, preparada sin aire, de bis(dibencilidenoacetona)paladio(0) y 1,4-bis(difenilfosfinabutano) en THF (0,086 M de catalizador/ligando, 1 ml). Tras 24 h, se añadió otra alícuota de disolución de catalizador/ligando. Tras 28 h adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) y amortiguador de fosfato pH 7 (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 10 g, gradiente de 7% hasta 60% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto monoalílico **S19-6-6-2-A** (25 mg, 32%), el compuesto amínico **S19-6-6-1-A** (12,5 mg, 17%) y el material de partida dialílico **S19-6-3-A** recuperado (26,5 mg, 33 %). Se aplicaron condiciones similares a **S19-6-3-B** (diastereómero B, 58 mg, 0,061 mmoles) para proporcionar **S19-6-6-2-B** monoalílico (15,3 mg, 28%), **S19-6-6-1-B** amínico (10,7 mg, 20%), y **S19-6-3-B** dialílico recuperado (19,3, 33%). **S19-6-6-2-A** monoalílico: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero A, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros)  $\delta$  16,71-16,56 (m, 1 H), 7,45-7,20 (m, 10 H), 6,56-6,42 (m, 1 H), 5,36-5,27 (m, 2 H), 5,26-4,83 (m, 4 H), 3,67-3,21 (m, 4 H), 2,97-2,85 (m, 1 H), 3,78-3,62 (m, 1 H), 3,58-2,90 (m, 4 H), 2,87-2,59 (m, 2 H), 2,58-1,09 (m, 11 H), 0,82-0,58 (m, 9 H), 0,21-0,12 (m, 3 H), 0,09-0,05 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 906,59 (M+H). **S19-6-6-1-A** amínico: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero A, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros); MS (ESI) *m/z* 866,57 (M+H). **S19-6-6-2-B** monoalílico: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero B, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros)  $\delta$  7,48-7,23 (m, 10 H), 6,37-6,29 (m, 1 H), 5,91-5,74 (m, 1 H), 5,36-4,81 (m, 6 H), 3,77-2,62 (m, 6 H), 2,31-2,03 (m, 2 H), 1,70-1,07 (m, 15 H), 0,83-0,62 (m, 9 H), 0,26-0,15 (m, 3 H), 0,04-0,23 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 906,59 (M+H). **S19-6-6-1-B** amínico: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero B, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotámeros); MS (ESI) *m/z* 866,57 (M+H).



A una disolución de **S19-6-6-1-A** (diastereómero A, 12,5 mg, 0,014 mmoles, 1 eq.) en metanol (750  $\mu$ l) se añadió ácido acético (4  $\mu$ l, 0,072 mmoles, 3 eq.), y la mezcla se enfrió hasta 0°C. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,3 mg, 0,058 mmoles, 4 eq.), seguido de una disolución preparada de acetaldehído en metanol (50  $\mu$ l en 950  $\mu$ l; 48  $\mu$ l, 0,043 mmoles, 3 eq.). Tras 50 min. a 0°C, la disolución se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml), amortiguador de fosfato pH 7 (1 ml) y EtOAc (500  $\mu$ l). Se agitó 5 min., después se extrajo con EtOAc (10 ml, 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto resultante, **S19-6-9-1-A**, se usó sin purificación adicional: MS (ESI) *m/z* 894,40 (M+H). Se observaron resultados similares con el diastereómero B **S19-6-6-1-B** y una mezcla diastereomérica de **S19-6-6-1**.

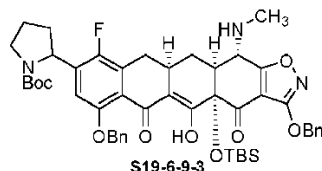


Se preparó **S19-7-2** (mezcla diastereomérica) de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-9-1** (mezcla diastereomérica) vía tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,01-6,95 (m, 1 H), 3,87 (s, 1 H), 3,57-3,38 (m, 5 H), 3,19 (dd, *J* = 15,9, 4,3 Hz, 1 H), 3,08-2,92 (m, 1 H), 2,88-2,81 (m, 1 H), 2,55-2,46 (m, 1 H), 2,41-2,07 (5 H), 1,64-1,50 (m, 1 H), 1,45-1,32 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 502,13 (M+H).



A una disolución de **S19-6-9-1-A** (diastereómero A, 0,014 mmoles, 1 eq.) en dicloroetano (750  $\mu$ l) se añadió formaldehído acuoso (37%, 5,6  $\mu$ l, 0,072 mmoles, 5 eq.), seguido de ácido acético (4  $\mu$ l, 0,072 mmoles, 5 eq.). Tras quince minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (14,8 mg, 0,072 mmoles, 5 eq.). Tras 70 min., la disolución

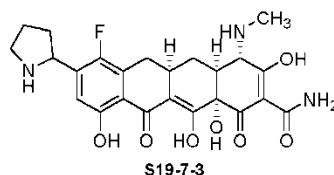
de la reacción se diluyó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (1 ml) y se agitó cinco minutos, después se diluyó adicionalmente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (6 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto resultante, **S19-6-9-2-A**, se usó sin purificación adicional. **S19-6-9-2-B** (diastereómero B) se preparó de forma similar al compuesto **S19-6-9-2-A** a partir de **S19-6-9-1-B** (diastereómero B) *vía* alquilación reductora como anteriormente. **S19-6-9-2-A**: MS (ESI) *m/z* 908,60 (M+H). **S19-6-9-2-B**: MS (ESI) *m/z* 908,61 (M+H).



A una disolución de **S19-6-6-2-A** (diastereómero A, 15,3 mg, 0,017 mmoles, 1 eq.) en dicloroetano (1,5 ml) se añadió formaldehído acuoso (37%, 6,3  $\mu$ l, 0,084 mmoles, 5 eq.), seguido de ácido acético (4,8  $\mu$ l, 0,084 mmoles, 5 eq.). Tras cinco minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17,9 mg, 0,084 mmoles, 5 eq.). Tras 2,5 h, se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (20 mg, 0,094 mmoles, 5,5 eq.). Tras 1,75 h adicionales, la disolución de la reacción se diluyó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (2 ml) y se agitó 15 min., después se diluyó adicionalmente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El aceite bruto resultante se usó para la reacción siguiente sin purificación adicional.

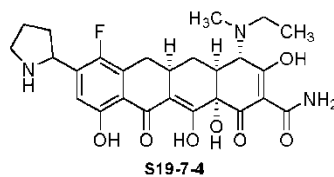
Una disolución del aceite bruto anterior (0,017 mmoles, 1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (3,1 mg, 0,0027 mmoles, 0,1 eq.) y ácido dimetilbarbitúrico (20,0 mg, 0,128 mmoles, 5 eq.) en diclorometano (1 ml) se desgasificó con gas nitrógeno efervescente durante dos minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante *vía* cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 10 g, gradiente de 17% hasta 70% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **S19-6-9-3-A** deseado (11,9 mg, 49%): RMN <sup>1</sup>H (diastereómero A, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>: rotámeros); MS (ESI) *m/z* 880,47 (M+H).

**S19-6-9-3-B** (diastereómero B) se preparó de forma similar al compuesto **S19-6-9-3-A** a partir de **S19-6-6-2-B** (diastereómero B) *vía* alquilación reductora y desalilación como anteriormente: RMN <sup>1</sup>H (diastereómero B, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>: rotámeros); MS (ESI) *m/z* 880,47 (M+H).



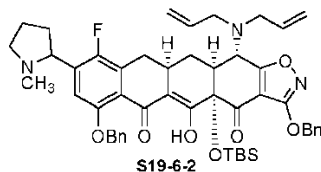
**S19-7-3-A** (diastereómero A) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-9-3-A** (diastereómero A) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6,98 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,87-4,76 (m, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,50-3,39 (m, 2 H), 3,19 (dd, *J* = 15,3, 4,3 Hz, 1 H), 3,09-2,96 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,81 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 2,55-2,45 (m, 1 H), 2,38-2,09 (m, 6 H), 1,63-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488,26 (M+H).

**S19-7-3-B** (diastereómero B) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-9-3-B** (diastereómero B) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,86-4,77 (m, 2 H), 3,81 (s, 1 H), 3,50-3,40 (m, 2 H), 3,19 (dd, *J* = 15,3, 4,3 Hz, 1 H), 3,09-2,97 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,81 (d, *J* = 12,9 Hz, 1 H), 2,54-2,45 (m, 1 H), 2,38-2,11 (m, 6 H), 1,63-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 488,25 (M+H).



**S19-7-4-A** (diastereómero A) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-9-2-A** (diastereómero A) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  6,99 (d, *J* = 6,1 Hz, 1 H), 4,23, 4,14 (s, s, 1 H), 3,55-3,42 (m, 2 H), 3,39-3,31 (m, 1 H), 3,25-3,16 (m, 1 H), 3,14-2,90 (m, 6 H), 2,56-2,47 (m, 1 H), 2,39-2,10 (m, 6 H), 1,72-1,58 (m, 1 H), 1,45-1,34 (m, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516,29 (M+H).

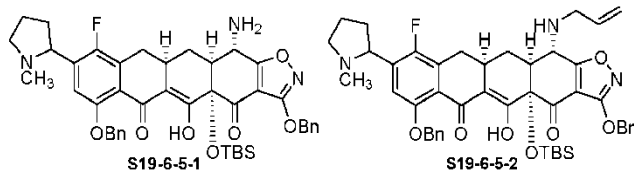
**S19-7-4-B** (diastereómero B) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-9-2-B** (diastereómero B) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,99 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 4,21, 4,12 (s, s, 1 H), 3,54-3,40 (m, 3 H), 3,25-3,15 (m, 1 H), 3,14-2,86 (m, 6 H), 2,56-2,42 (m, 1 H), 2,42-2,09 (m, 6 H), 1,72-1,56 (m, 1 H), 1,45-1,34 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  516,30 (M+H).



5

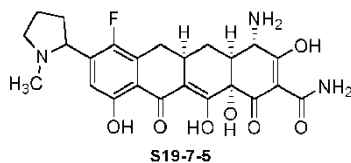
Se preparó diisopropilamiduro de litio (2,1 eq.) a  $-40^\circ\text{C}$  a partir de *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 324  $\mu\text{l}$ , 0,519 mmoles) y diisopropilamina (77  $\mu\text{l}$ , 0,543 mmoles) en THF (4 ml). La disolución se enfrió hasta  $-78^\circ\text{C}$ , y se añadió TMEDA (81,5  $\mu\text{l}$ , 0,543 mmoles, 2,2 eq.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S19-5-2** (210 mg, 0,500 mmoles, 2,0 eq.) en THF (900  $\mu\text{l}$ ) con un enjuague de 200  $\mu\text{l}$  de THF, manteniendo la temp interna por debajo de  $-70^\circ\text{C}$ . La disolución se volvió de color rojo-naranja. Tras 30 min. a esta temperatura, se añadió gota a gota *vía* una jeringuilla una disolución de dialilenona **S1-9-2** (132 mg, 0,247 mmoles, 1 eq.) en THF (900  $\mu\text{l}$ ) con un enjuague de 200  $\mu\text{l}$  de THF, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $-70^\circ\text{C}$ . Hexametildisilazano de litio (1 M en THF, 247  $\mu\text{l}$ , 0,247 mmoles, 1 eq.). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta  $-10^\circ\text{C}$  durante 1 h. La base en exceso se paralizó a  $-10^\circ\text{C}$  mediante la adición de disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 ml), y la mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (15 ml) y agua (3 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se purificó *vía* cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 50 g, gradiente de 8% hasta 80% de EtOAc en hexanos), que produjo una mezcla de producto **S19-6-2** y **S19-5-2** restante. La purificación adicional en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; gradiente: 10 $\rightarrow$ 100% de B; recogida de la fracción dirigida por masas], proporcionó el compuesto **S19-6-2** deseado (103 mg, 49%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16,13 (s, 1 H), 7,56-7,45 (4 H), 7,44-7,29 (m, 5 H), 7,28-7,23 (m, 1 H), 7,19-7,09 (m, 1 H), 5,90-5,71 (m, 2 H), 5,36 (s, 2 H), 5,33-5,03 (m, 8 H), 3,57-3,44 (m, 1 H), 3,40-3,27 (m, 2 H), 3,27-3,10 (m, 4 H), 3,07-2,95 (m, 1 H), 2,72-2,55 (m, 1 H), 2,54-2,04 (m, 8 H), 2,01-1,79 (m, 1 H), 1,75-1,57 (m, 1 H), 1,02-0,75 (m, 9 H), 0,27 (s, 3 H), 0,14 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  860,59 (M+H).

25



**S19-6-5-1** y **S19-6-5-2** se prepararon de forma similar a **S19-6-6-1** y **S19-6-6-2** a partir de **S19-6-2** (103 mg, 0,121 mmoles) *vía* tratamiento con bis(dibencilidenacetona)paladio(0) catalítico y 1,4-bis(difenilfosfinabutano) en presencia de ácido 2-mercaptobenzoico. **S19-6-5-2** (monoalílico, mezcla de diastereómeros, 34,8 mg, 35%): MS (ESI)  $m/z$  820,53 (M+H). **S19-6-5-1** (amínico, mezcla de diastereómeros, 27,1 mg, 29%): MS (ESI)  $m/z$  780,47 (M+H). También se recuperó material de partida sin reaccionar (**S19-6-2**, 21,6 mg, 21%).

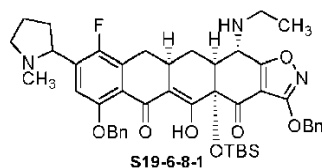
30



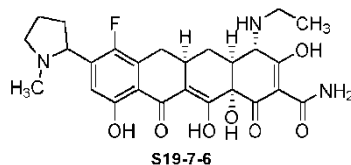
**S19-7-5-A** (diastereómero A) y **S19-7-5-B** (diastereómero B) se prepararon de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-5-1** (mezcla diastereomérica) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. Los diastereómeros se separaron mediante purificación. **S19-7-5-A** (diastereómero A): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,07 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1 H), 4,72-4,66 (m, 1 H), 3,91-3,80 (m, 2 H), 3,41-3,30 (m, 1 H), 3,21 (dd,  $J = 15,9, 3,7$  Hz, 1 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,65 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,61-2,51 (m, 1 H), 2,42-2,20 (m, 5 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  488,22 (M+H). **S19-7-5-B** (diastereómero B): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,07 (d,  $J = 6,1$  Hz, 1 H), 4,76-4,67 (m, 1 H), 3,91-3,79 (m, 2 H), 3,41-3,30 (m, 1 H), 3,20 (dd,  $J = 15,3, 4,9$  Hz, 1 H), 3,07-2,96 (m, 1 H), 2,87 (s, 3 H), 2,65 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,61-2,51 (m, 1 H), 2,42-2,20 (m, 5 H), 1,66-1,54 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  488,22 (M+H).

35

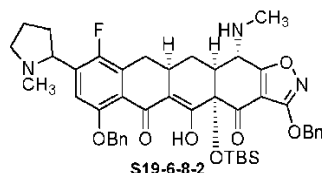
40



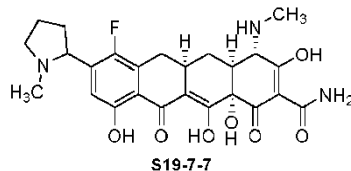
**S19-6-8-1** (mezcla diastereomérica) se preparó de forma similar al compuesto **S19-6-9-1** a partir de **S19-6-5-1** (mezcla diastereomérica) *vía* tratamiento con acetaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio. **S19-6-8-1** (mezcla diastereomérica): MS (ESI) *m/z* 808,51 (M+H).



**S19-7-6** (mezcla diastereomérica) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-8-1** (mezcla diastereomérica) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,10 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,78-4,68 (m, 1 H), 3,92-3,81 (m, 2 H), 3,48-3,32 (m, 3 H), 3,25-3,14 (m, 1 H), 3,10-2,98 (m, 1 H), 2,92-2,82 (m, 4 H), 2,62-51 (m, 1 H), 2,40-2,22 (m, 5 H), 1,65-1,50 (m, 1 H), 1,36 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H); MS (ESI) *m/z* 516,26 (M+H).

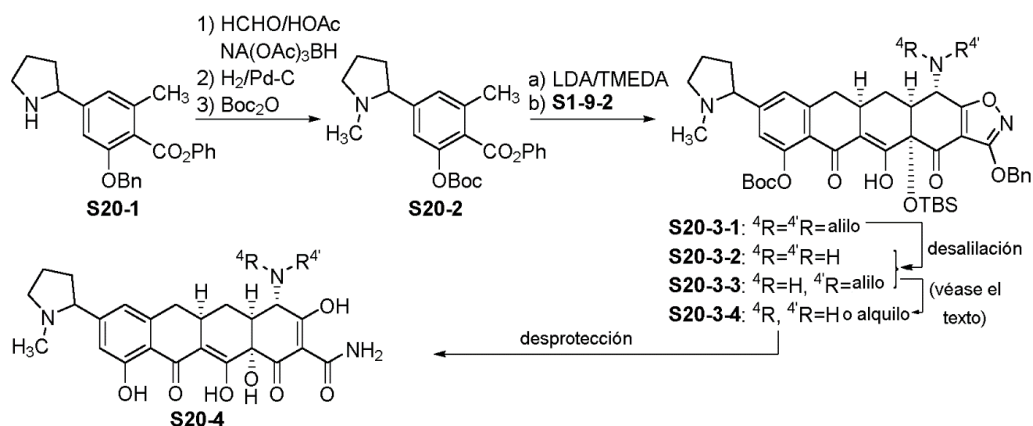


**S19-6-8-2** se preparó a partir de **S19-6-5-2** de forma similar al compuesto **S19-6-9-3** *vía* alquilación reductora con formaldehído acuoso con triacetoxiborohidruro seguido de desprotección alílica con tetraquis(trifenilfosfina)paladio y ácido dimetilbarbitúrico. **S19-6-8-2** (mezcla diastereomérica): MS (ESI) *m/z* 794,53 (M+H).

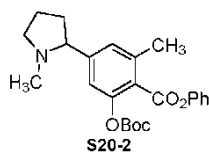


**S19-7-7-A** (diastereómero A) y **S19-7-7-B** (diastereómero B) se prepararon de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S19-6-8-2** (mezcla diastereomérica) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. Los diastereómeros se separaron mediante purificación. **S19-7-7-A** (diastereómero A): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,71 (t, *J* = 7,9 Hz, 1 H), 3,89-3,77 (m, 2 H), 3,40-3,35 (m, 1 H), 3,20 (dd, *J* = 15,2, 4,9 Hz, 1 H), 3,10-2,97 (m, 1 H), 2,91 (s, 3 H), 2,87 (s, 3 H), 2,80 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 2,62-2,50 (m, 1 H), 2,42-2,16 (m, 5 H), 1,64-1,51 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 502,30 (M+H). **S19-7-7-B** (diastereómero B): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,07 (d, *J* = 5,5 Hz, 1 H), 4,74-4,64 (m, 1 H), 3,89-3,77 (m, 2 H), 3,40-3,35 (m, 1 H), 3,18 (dd, *J* = 15,2, 4,9 Hz, 1 H), 3,09-2,97 (m, 1 H), 2,90 (s, 3 H), 2,86 (s, 3 H), 2,80 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 2,62-2,50 (m, 1 H), 2,40-2,17 (m, 5 H), 1,64-1,52 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 502,30 (M+H).

Esquema 20



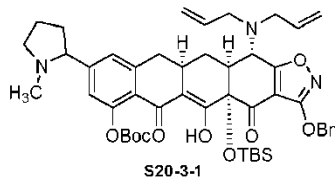
Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 20.



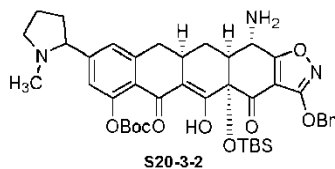
5 A una disolución de **S20-1** (enantiómero único, 257 mg, 0,528 mmoles, 1 eq., preparada a partir de **S4-6** con procedimientos similares usados para la preparación de **S4-11** sin las etapas de bromación y trifluorometilación) en dicloroetano (5 ml) se añadió formaldehído acuoso (37%, 196  $\mu$ l, 2,64 mmoles, 5 eq.), seguido de ácido acético (150  $\mu$ l, 2,64 mmoles, 5 eq.). Tras 25 min., se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (555 mg, 2,64 mmoles, 5 eq.). Tras 55 min., la disolución de la reacción se diluyó con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (4 ml) y se agitó 20 min., después se diluyó adicionalmente con disolución acuosa de bicarbonato de sodio (15 ml), agua (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir un aceite bruto.

10 El material se disolvió en dioxano:MeOH (1:1, 2 ml), y se añadió paladio sobre carbono (Degussa, 10% en peso, 55 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 5,5 h. Se añadió otra porción de catalizador de paladio (40 mg), seguido de la reintroducción de atmósfera de hidrógeno. Tras una hora adicional, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña, y el filtrado se concentró a presión reducida.

15 A una disolución del aceite bruto anterior en diclorometano (2,6 ml) se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (166 mg, 0,761 mmoles, 1,5 eq.) y dimetilaminopiridina (3 mg, 0,024 mmoles, 0,05 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 90 min., la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (20 ml), agua (1 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de 2% hasta 50% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **S20-2** deseado (166 mg, 77%) como un sólido blanco. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,44-7,38 (m, 2 H), 7,28-7,21 (m, 3 H), 7,19-7,16 (m, 1 H), 7,09 (s, 1 H), 3,29-3,21 (m, 1 H), 3,13-3,04 (m, 1 H), 2,51 (s, 3 H), 2,36-3,28 (m, 1 H), 2,23-2,04 (m, 4 H), 2,02-1,88 (m, 1 H), 1,86-1,68 (m, 2 H), 1,42 (s, 9 H); MS (ESI) *m/z* 410,27 (M-H).

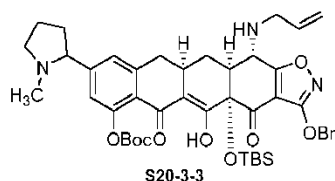


25 Se preparó diisopropilamiduro de litio (2,5 eq.) a -40°C a partir de *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 484  $\mu$ l, 0,775 mmoles) y diisopropilamina (114  $\mu$ l, 8,06 mmoles) en THF (5 ml). La disolución se enfrió hasta -78°C, y se añadió TMEDA (120  $\mu$ l, 0,806 mmoles, 2,6 eq.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S20-2** (166 mg, 0,403 mmoles, 1,3 eq.) en THF (1 ml) con un enjuague de 500  $\mu$ l de THF, manteniendo la temperatura interna por debajo de -70°C. La disolución se volvió de color rojo intenso. Tras 30 min. a esta temperatura, la disolución se enfrió hasta -100°C. Se añadió gota a gota vía una jeringuilla una disolución de dialilenona **S1-9-2** (165 mg, 0,308 mmoles, 1 eq.) en THF (1 ml) con un enjuague de 500  $\mu$ l de THF, manteniendo la temperatura interna por debajo de -90°C. Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente en el baño. Cuando la disolución alcanzó -78°C, se añadió hexametildisilazano de litio (1 M en hexanos, 310  $\mu$ l, 1 eq.). Tras 70 min., la base en exceso se paralizó a -10°C mediante la adición de una disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (3 ml), y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de NH<sub>4</sub>Cl (15 ml) y agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de 7% hasta 60% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **S20-3-1** deseado (diastereómero único, 203,8 mg, 70%) como una espuma amarilla (>90% de pureza): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15,61 (s, 1 H), 7,40-7,34 (m, 2 H), 7,30-7,19 (m, 3 H), 7,06-6,98 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 5,74-5,61 (m, 2 H), 5,24 (s, 2 H), 5,12 (d, *J* = 17,1 Hz, 2 H), 5,00 (d, *J* = 9,8 Hz, 2 H), 3,26-3,05 (m, 4 H), 3,05-2,79 (m, 3 H), 2,76-2,68 (m, 1 H), 2,41-2,26 (m, 2 H), 2,25-2,02 (m, 5 H), 2,01-1,93 (m, 1 H), 1,90-1,54 (m, 3 H), 1,53-1,43 (m, 1 H), 1,42 (s, 9 H), 0,71 (s, 9 H), 0,14 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 850,53 (M-H).

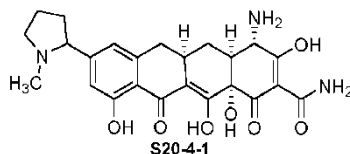


## ES 2 712 476 T3

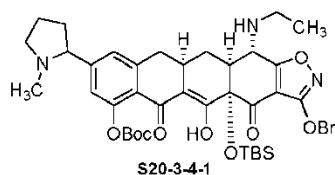
Una disolución de **S20-3-1** (103 mg, 0,121 mmoles, 1 eq.), tetraquis(trifenilfosfina)-paladio (7,0 mg, 0,0061 mmoles, 0,05 eq.) y ácido dimetilbarbitúrico (95,5 mg, 0,612 mmoles, 5 eq.) en nitrógeno se disolvió en diclorometano (1,5 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Tras 22 h, se añadieron disolvente (500  $\mu$ l) y catalizador de Pd (8 mg, 0,007 mmoles, 0,06 eq.) adicionales. Tras 2,5 h adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de 40% hasta 100% de EtOAc en hexanos, después 10% de MeOH en diclorometano) proporcionó el compuesto **S20-3-2** deseado (diastereómero único, 80,6 mg, 86%). RMN <sup>1</sup>H (rotámetros, 400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16,33 (s, 1 H), 7,72-7,63 (m, 2 H), 7,59-7,43 (m, 2 H), 7,42-7,31 (m, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 5,44-5,33 (m, 2 H), 3,97 (brs, 1 H), 3,28-3,21 (m, 1 H), 3,15-3,05 (m, 1 H), 3,04-2,89 (m, 1 H), 2,82-2,72 (m, 1 H), 2,68-2,56 (m, 2 H), 2,38-2,27 (m, 1 H), 2,26-2,08 (m, 6 H), 2,01-1,90 (m, 1 H), 1,89-1,67 (m, 2 H), 1,65-1,51 (m, 9 H), 0,91-0,72 (m, 9 H), 0,26-0,08 (m, 6 H); MS (ESI) *m/z* 772,47 (M+H).



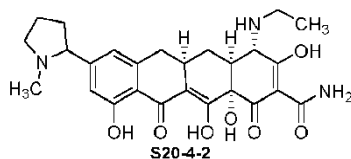
A una disolución de **S20-3-1** (100 mg, 0,117 mmoles, 1 eq.) y ácido 2-mercaptobenzoico (23 mg, 0,149 mmoles, 1,2 eq.) en THF (1 ml) bajo N<sub>2</sub> se añadieron gota a gota vía una jeringuilla 500  $\mu$ l de una disolución seca, preparada sin aire, de bis(dibencilidienacetona)paladio(0) y 1,4-bis(difenilfosfinabutano) en THF (0,02 M en catalizador/ligando, 1 ml). Tras 19 h, se añadió otra porción de catalizador de paladio (6,7 mg, 0,012 mmoles, 0,1 eq.), ligando (6 mg, 0,014 mmoles, 1,2 eq.) y ácido 2-mercaptobenzoico (25 mg, 0,16 mmoles, 1,4 eq.). Tras 24 h adicionales, la mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) y agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de 5% hasta 80% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **S20-3-3** monoalílico (25 mg, 26%), y **S20-3-1** dialílico recuperado (52,7 mg, 53 %). **S20-3-3** monoalílico: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, diastereómero único, rotámetros)  $\delta$  16,30 (s, 1 H), 7,43-7,37 (m, 2 H), 7,33-7,23 (m, 3 H), 7,02 (s, 1 H), 6,94 (s, 1 H), 5,86-5,74 (m, 1 H), 5,33 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 5,29 (d, *J* = 12,2 Hz, 1 H), 5,21 (d, *J* = 17,7 Hz, 1 H), 5,08 (d, *J* = 9,8 Hz, 1 H), 3,68 (s, 1 H), 3,48 (dd, *J* = 13,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,35 (dd, *J* = 13,4, 6,1 Hz, 1 H), 3,18-3,11 (m, 1 H), 3,03-2,95 (m, 1 H), 2,90-2,75 (m, 1 H), 2,69-2,60 (m, 2 H), 2,52-2,41 (m, 1 H), 2,30-2,05 (m, 5 H), 2,00-1,57 (m, 4 H), 1,56-1,36 (m, 10 H), 0,66 (s, 9 H), 0,10 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 812,55 (M+H).



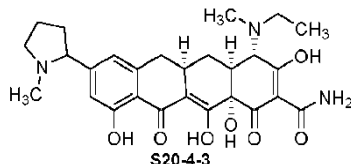
**S20-4-1** (diastereómero único) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S20-3-2** (diastereómero único) vía tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico: RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD, sal del ácido metanosulfónico)  $\delta$  6,98 (s, 1 H), 6,92 (s, 1 H), 4,37-4,27 (m, 1 H), 3,90-3,78 (m, 2 H), 3,07-2,97 (m, 1 H), 2,93 (dd, *J* = 15,2, 4,3 Hz, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,66-2,47 (m, 3 H), 2,34-2,16 (m, 4 H), 2,02 (s, 3 H, MeSO<sub>3</sub>H), 1,62-1,50 (m, 1 H); MS (ESI) *m/z* 470,21 (M+H).



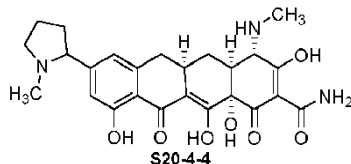
**S20-3-4-1** (diastereómero único) se preparó de forma similar al compuesto **S19-6-9-1** a partir de **S20-3-2** (diastereómero único) vía tratamiento con acetaldehído y triacetoxiborohidruro de sodio. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, diastereómero único)  $\delta$  16,26 (s, 1 H), 7,41-7,34 (m, 3 H), 7,31-7,21 (m, 3 H), 6,94 (s, 1 H), 5,33-5,24 (m, 2 H), 3,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1 H), 3,02-2,89 (m, 1 H), 2,88-2,77 (m, 1 H), 2,73-2,58 (m, 2 H), 2,53-2,41 (m, 1 H), 2,30-2,05 (m, 3 H), 2,00-1,92 (m, 2 H), 1,56-1,37 (m, 11 H), 1,34-1,23 (m, 1 H), 1,05 (t, *J* = 7,3 Hz, 3 H), 0,67 (s, 9 H), 0,09 (s, 3 H), 0,00 (s, 3 H); MS (ESI) *m/z* 800,51 (M+H).



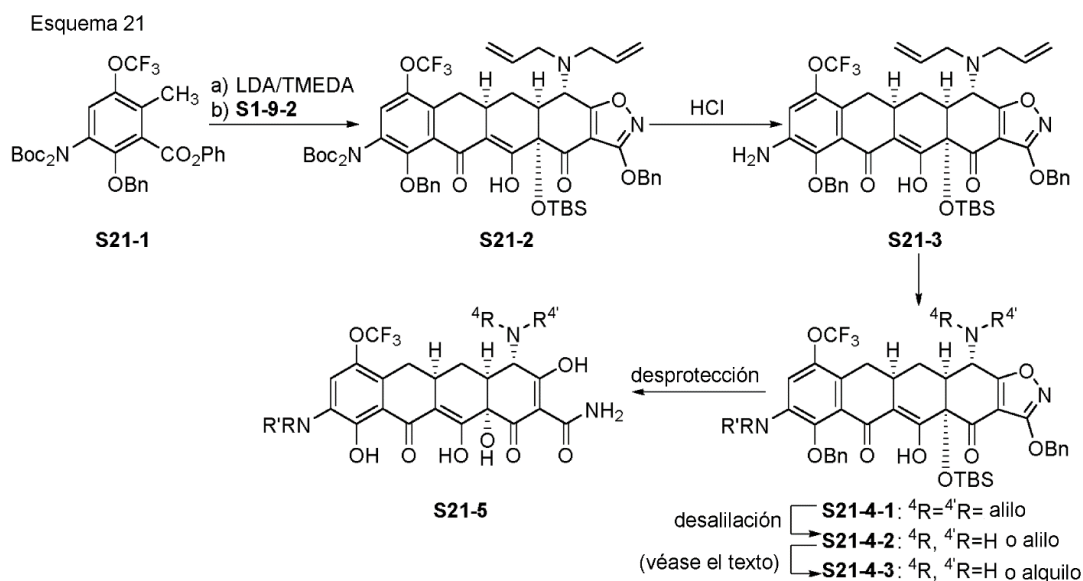
5 **S20-4-2** (diastereómero único) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-1-B** a partir de **S20-3-4-1** (diastereómero único) *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,99 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 3,89-3,80 (m, 2 H), 3,48-3,33 (m, 1 H), 3,08-2,98 (m, 1 H), 2,92 (dd,  $J = 15,2, 4,3$  Hz, 1 H), 2,84-2,78 (m, 5 H), 2,64-2,50 (m, 2 H), 2,34-2,17 (m, 5 H), 1,59-1,46 (m, 1 H), 1,35 (t,  $J = 6,7$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  498,27 (M+H).



10 **S20-4-3** (diastereómero único) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-4** a partir de **S20-3-4-1** (diastereómero único) *vía* alquilación reductora con formaldehído acuoso seguido de deprotection *vía* tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,00 (s, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 4,38-4,29 (m, 1 H), 4,22, 4,12 (s,s, 1 H), 3,89-3,80 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 1 H), 3,15-3,03 (m, 1 H), 3,02-2,89 (m, 4 H), 2,81 (s, 3 H), 2,65-2,47 (m, 2 H), 2,34-2,15 (m, 4 H), 1,66-1,54 (m, 1 H), 1,45-1,33 (m, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  512,30 (M+H).



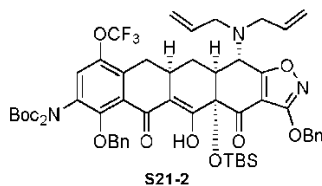
15 **S20-4-4** (diastereómero único) se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-3** a partir de **S20-3-3** (diastereómero único) *vía* alquilación reductora con formaldehído acuoso seguido de desprotección alílica y tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico. RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6,99 (s, 1 H), 6,96 (s, 1 H), 4,36-4,29 (m, 1 H), 3,89-3,78 (m, 2 H), 3,09-2,98 (m, 1 H), 2,96-2,87 (m, 4 H), 2,83-2,76 (m, 4 H), 2,64-2,47 (m, 2 H), 2,33-2,14 (m, 4 H), 1,60-1,48 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  484,25 (M+H).



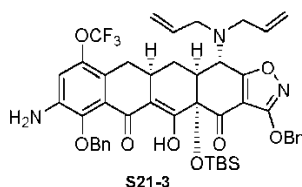
20

Los siguientes compuestos se prepararon según el Esquema 21.

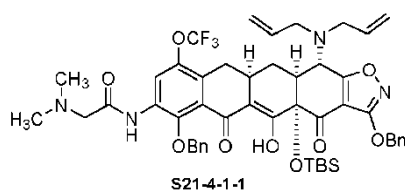




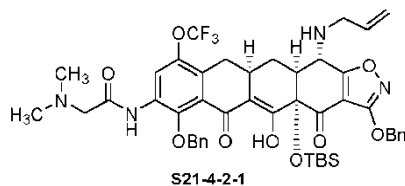
Se preparó diisopropilamido de litio (1,6 eq.) a  $-40^{\circ}\text{C}$  a partir de *n*-butil-litio (disolución 1,6 M en hexano, 382  $\mu\text{l}$ , 0,611 mmoles) y diisopropilamina (91,7  $\mu\text{l}$ , 0,649 mmoles, 1,7 eq.) en THF (5 ml). La disolución se enfrió hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , y se añadió TMEDA (97,3  $\mu\text{l}$ , 0,649 mmoles, 1,7 eq.), seguido de la adición gota a gota del compuesto **S21-1** (346,8 mg, 0,561 mmoles, 1,5 eq.), preparado según los procedimientos de la bibliografía, que incluyen el documento WO2011025982) en THF (1 ml) con un enjuague de 500  $\mu\text{l}$  de THF, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $-70^{\circ}\text{C}$ . La disolución se volvió de color rojo intenso. Tras 30 min. a esta temperatura, la disolución se enfrió hasta  $-100^{\circ}\text{C}$ . Se añadió gota a gota vía una jeringuilla una disolución de dialilenoa **S1-9-2** (204 mg, 0,382 mmoles, 1 eq.) en THF (1 ml) con un enjuague de 400  $\mu\text{l}$  de THF, manteniendo la temperatura interna por debajo de  $-90^{\circ}\text{C}$ . Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente en el baño. Cuando la disolución alcanzó  $-78^{\circ}\text{C}$ , se añadió hexametildisilazano de litio (1 M en hexanos, 382  $\mu\text{l}$ , 1 eq.). Tras 90 min., la base en exceso se paralizó a  $-10^{\circ}\text{C}$  mediante la adición de una disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3 ml) y la mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con disolución acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml) y agua (2 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Sunfire Prep C18 OBD [5  $\mu\text{m}$ , 19 x 50 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A:  $\text{H}_2\text{O}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$  con 0,1% de  $\text{HCO}_2\text{H}$ ; gradiente: 90 $\rightarrow$ 100% de B; recogida de la fracción dirigida por masas], proporcionó el compuesto **S21-2** deseado (218 mg, 54%, >85% deseado, la impureza es amina monoprottegida con Boc): MS (ESI)  $m/z$  1058,03 (M+H).



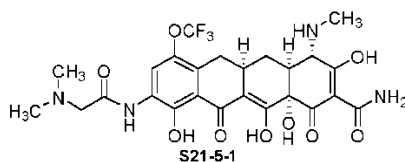
A una disolución de **S21-2** (215 mg, 0,204 mmoles, 1 eq.) en dioxano (1,5 ml) se añadió una disolución 4 N de HCl en dioxano (1,5 ml). Tras 3,5 h, la reacción se enfrió hasta  $0^{\circ}\text{C}$ , y se añadió gota a gota una disolución saturada de bicarbonato de sodio (6 ml), seguido de EtOAc (5 ml). Tras 10 min., la disolución heterogénea se calentó hasta la temperatura ambiente y se diluyó adicionalmente con disolución saturada de bicarbonato de sodio (15 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida para producir el intermedio **S21-3**, que se usó sin purificación adicional: MS (ESI)  $m/z$  858,44 (M+H).



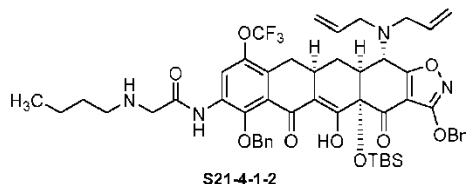
A una disolución de **S21-3** (0,101 mmoles, 1 eq.) en THF (2 ml) se añadió bromuro de bromoacetilo (11,5  $\mu\text{l}$ , 0,132 mmoles, 1,3 eq.). Tras 19 h, se añadió una disolución de dimetilamina en etanol (5,6 M, 150  $\mu\text{l}$ , 0,84 mmoles, 8,4 eq.). Tras 3 h, la reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con una disolución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 25 g, gradiente de 5% hasta 40% de EtOAc en hexanos) proporcionó el producto **S21-4-1-1** deseado (43,6 mg, 46%): RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotámeros)  $\delta$  15,82, 15,72 (s, s, 1 H), 9,87 (brs, 1 H), 8,65 (brs, 1 H), 7,54-7,45 (m, 2 H), 7,44-7,28 (m, 9 H), 5,87-5,69 (m, 2 H), 5,38-5,34 (m, 2 H), 5,22 (d,  $J = 17,1$  Hz, 2 H), 5,17-5,06 (m, 2 H), 5,03-4,91 (m, 2 H), 4,82 (d,  $J = 10,3$  Hz, 1 H), 4,10-4,01 (m, 1 H), 3,37-3,25 (m, 1 H), 3,25-3,08 (m, 4 H), 3,07-2,91 (m, 3 H), 2,71-2,60 (m, 1 H), 2,57-2,10 (m, 10 H), 0,88-0,77 (m, 9 H), 0,29-0,21 (m, 3 H), 0,13-0,09 (s, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  941,52 (M-H).



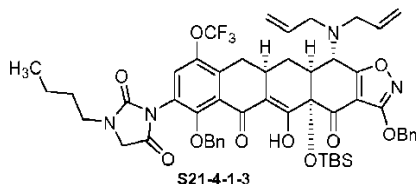
**S21-4-2-1** se preparó de forma similar a **S19-6-6-2** vía desalilación de **S21-4-1-1** con bis(dibencilidienacetona)paladio(0) y 1,4-bis(difenilfosfinabutano) en presencia de ácido 2-mercaptobenzoico: MS (ESI)  $m/z$  903,48 (M+H).



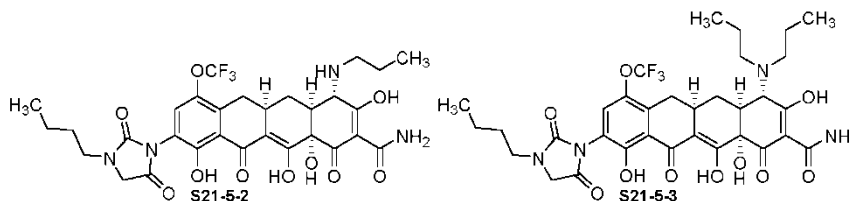
**S21-5-1** se preparó de forma similar al compuesto **S19-7-3** a partir de **S21-4-2-1** vía alquilación reductora con formaldehído acuoso seguido de desprotección alílica y tratamiento con sulfuro de dimetilo en ácido metanosulfónico: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,43 (s, 1 H), 4,24 (s, 2 H), 3,80 (s, 1 H), 3,07-2,92 (m, 8 H), 2,91 (s, 3 H), 2,82-2,75 (m, 1 H), 2,37-2,27 (m, 1 H), 2,24-2,15 (m, 1 H), 1,66-1,51 (m, 1 H); MS (ESI)  $m/z$  585,28 (M+H).



**S21-4-1-2** se preparó de forma similar a **S21-4-1-1** vía tratamiento con bromuro de bromoacetilo seguido de la adición de n-butilamina. Los rotámeros se observaron mediante RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ). MS (ESI)  $m/z$  972,13 (M+H).

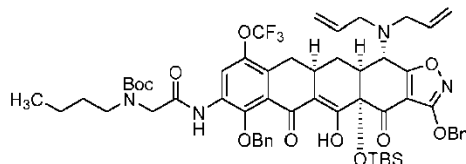


A una disolución de **S21-4-1-2** (35,4 mg, 0,036 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (800  $\mu\text{l}$ ) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (10 mg, 0,046 mmoles, 1,2 eq.) y dimetilaminopiridina (2 mg, 0,016 mmoles, 0,4 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 22 h, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), agua (1 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Un espectro bruto de RMN  $^1\text{H}$  del residuo resultante indicó reacción incompleta y se volvió a someter a las condiciones de reacción y tratamiento anteriores. La purificación del residuo resultante vía cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 10 g, gradiente de 1% hasta 35% de EtOAc en hexanos) proporcionó el compuesto **S21-4-1-3** (15 mg, 39%). Los rotámeros se observaron mediante RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). MS (ESI)  $m/z$  997,53 (M+H).



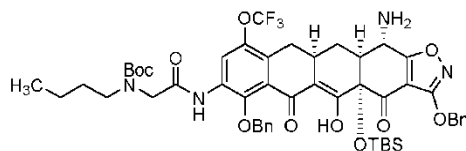
Se añadió HF acuoso (48%, 150  $\mu\text{l}$ ) a una disolución de **S21-4-1-3** (15 mg, 0,013 mmoles) en dioxano (500  $\mu\text{l}$ ) en un vial de plástico. Tras 23 h, la mezcla de reacción se vertió en una disolución de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  (1,8 g) en agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Los extractos de EtOAc combinados se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. El material se disolvió en MeOH (1 ml), y se añadieron HCl acuoso (1 M, 50  $\mu\text{l}$ ), y paladio sobre carbono (Degussa, 10% en peso, 10 mg). Se introdujo una atmósfera de hidrógeno, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite pequeña, y el filtrado se concentró a presión reducida. El material se purificó en un sistema Waters Autopurification equipado con una columna Phenomenex Polymerex 10  $\mu$  RP 100A [10  $\mu\text{m}$ , 30 x 21,20 mm; caudal, 20 ml/min.; Disolvente A: HCl 0,05 N en agua; Disolvente B:  $\text{CH}_3\text{CN}$ ; gradiente: 5→60% de B; recogida de la fracción dirigida por masas]. Las

fracciones con el MW deseado se recogieron y se liofilizaron para producir el compuesto **S21-5-2** (monopropilamínico, 1,78 mg, 18%) y compuesto **S21-5-3** (dipropilamínico, 0,83 mg, 8%) como sólidos amarillos. **S21-5-2**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , monopropilamínico)  $\delta$  7,56 (s, 1 H), 4,17 (s, 2 H), 3,87 (s, 1 H), 3,52-3,40 (m, 2 H), 3,28-3,14 (m, 4 H), 3,08-2,97 (m, 1 H), 2,83 (d,  $J = 12,8$  Hz, 1 H), 2,46-2,35 (m, 1 H), 2,25-2,16 (m, 1 H), 1,82-1,70 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 3 H), 1,46-1,34 (m, 2 H), 1,03 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H), 0,98 (t,  $J = 7,32$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  667,30 (M+H). **S21-5-3**: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , dipropilamínico)  $\delta$  7,57 (s, 1 H), 4,23 (s, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,56-3,40 (m, 4 H), 3,23-3,03 (m, 1 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,47-2,37 (m, 1 H), 2,25-2,17 (m, 1 H), 1,92-1,79 (m, 5 H), 1,70-1,58 (m, 4 H), 1,48 (s, 1 H), 1,46-1,35 (m, 2 H), 1,08-0,94 (m, 9 H); MS (ESI)  $m/z$  709,34 (M+H).



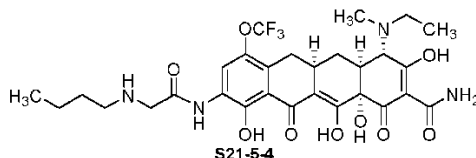
S21-4-1-4

10 A una disolución de **S21-4-1-2** (32,4 mg, 0,033 mmoles, 1 eq.) en diclorometano (1,5 ml) y metanol (600  $\mu\text{l}$ ) se añadió dicarbonato de di-terc-butil (8 mg, 0,037 mmoles, 1,1 eq.), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. Tras 4,5 h, la mezcla se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), agua (3 ml), y se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron, y se concentraron a presión reducida. Se combinaron con una segunda reacción (0,011 mmoles de **S21-4-1-2**) y se purificaron *vía* cromatografía en columna ultrarrápida (Biotage, columna de gel de sílice de 10 g, gradiente de 1% hasta 35% de EtOAc en hexanos) para proporcionar el compuesto **S21-4-1-4** (30,3 mg, 64%). Los rotámeros se observaron mediante RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ). MS (ESI)  $m/z$  1071,66 (M+H).



S21-4-2-2

20 **S21-4-2-2** se preparó de forma similar a **S20-3-2** a partir de **S21-4-1-4** *vía* desalilación con tetraquis(trifenilfosfina)paladio y ácido dimetilbarbitúrico. La RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) indica rotámeros. MS (ESI)  $m/z$  991,58 (M+H).



S21-5-4

25 **S21-5-4** se preparó de forma similar a **S19-7-4** a partir de **S21-4-2-2** *vía* alquilación reductora sucesiva con acetaldehído y formaldehído, después desprotección global *vía* tratamiento acuoso con HF y reducción sobre paladio sobre carbono sucesivos: RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,44 (s, 1 H), 4,28-4,10 (m, 1 H), 4,09 (s, 2 H), 3,58-3,30 (m, 2 H), 3,22-2,87 (m, 8 H), 2,37-2,17 (m, 2 H), 1,78-1,59 (m, 3 H), 1,53-1,32 (m, 5 H), 1,01 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3 H); MS (ESI)  $m/z$  641,34 (M+H).

Actividad Anti bacteriana.

30 Las actividades antibacterianas para los compuestos de la invención, y para otros compuestos descritos en este documento, se estudiaron de acuerdo con los siguientes protocolos.

Ensayo de Concentración Inhibidora Mínima (MIC)

35 Las MIC se determinaron de acuerdo con las directrices del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (por ejemplo, CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth information supplement. CLSI document M100-S19, CLSI, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA, 2009). De forma breve, se descongelaron cepas de bacterias congeladas y se subcultivaron en Caldo de Mueller Hinton (MHB) u otros medios apropiados (*Streptococcus* requiere sangre, y *Haemophilus* requiere hemina y NAD). Tras la incubación durante la noche, las cepas se subcultivaron en Agar de Mueller Hinton y se incubaron de nuevo durante la noche. Se observaron las colonias en busca de una morfología apropiada de la colonia y carencia de contaminación. Las colonias aisladas se seleccionaron para preparar un inóculo de partida equivalente a un patrón de McFarland de 0,5. El inóculo de partida se diluyó a 1:125 (este es el inóculo de trabajo) usando MHB para uso adicional. Los compuestos de ensayo se prepararon por dilución en agua estéril hasta una concentración final de 40 5,128 mg/ml. Los antibióticos (almacenados congelados, descongelados y usados dentro de 3 horas de descongelación) y los compuestos se diluyeron adicionalmente hasta las concentraciones de trabajo deseadas.

## ES 2 712 476 T3

Los ensayos se realizaron como sigue a continuación. Se añadieron cincuenta  $\mu\text{l}$  de MHB a los pocillos 2 - 12 de una placa de 96 pocillos. Al pocillo 1 se añadieron cien  $\mu\text{l}$  de antibióticos diluidos apropiadamente. Se retiraron cincuenta  $\mu\text{l}$  de antibióticos del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2, y los contenidos del pocillo 2 se mezclaron y pipetearon hacia arriba y hacia abajo cinco veces. Se retiraron cincuenta  $\mu\text{l}$  de la mezcla en el pocillo 2 y se añadieron al pocillo 3, y se mezclaron como anteriormente. Las diluciones en serie se continuaron de la misma manera a lo largo del pocillo 12. Se retiraron cincuenta  $\mu\text{l}$  del pocillo 12 de modo que todos contenían 50  $\mu\text{l}$ . A continuación se añadieron cincuenta  $\mu\text{l}$  del inóculo de trabajo a todos los pocillos de ensayo. Se preparó un pocillo de control de crecimiento añadiendo a un pocillo vacío 50  $\mu\text{l}$  de inóculo de trabajo y 50  $\mu\text{l}$  de MHB. Las placas se incubaron a continuación a 37°C durante la noche, se retiraron de la incubadora, y cada pocillo se leyó en un espejo de lectura de placas. Se registró la concentración más baja (MIC) del compuesto del ensayo que inhibía el crecimiento de las bacterias.

### Ejemplo:

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

[abt] = concentración de antibiótico en el pocillo, en  $\mu\text{g/ml}$  Crecimiento = crecimiento bacteriano (turbidez)

Interpretación: MIC = 2  $\mu\text{g/ml}$

Protocolo para determinar la concentración de inóculo (recuento viable)

Se pipetearon cincuenta 50  $\mu\text{l}$  del inóculo en el pocillo 1. Se pipetearon noventa  $\mu\text{l}$  de NaCl al 0,9 % estéril en los pocillos 2-6 de una placa de microtitulación de 96 pocillos. Se retiraron diez  $\mu\text{l}$  del pocillo 1 y se añadieron al pocillo 2, seguido del mezclamiento. Se retiraron diez  $\mu\text{l}$  del pocillo dos y se mezclaron con los contenidos del pocillo 3, y así sucesivamente, creando diluciones en serie hasta el pocillo 6. Se retiraron diez  $\mu\text{l}$  de cada pocillo y se aplicaron puntualmente sobre una placa de agar apropiada. La placa se colocó en una incubadora durante la noche. Se hizo el recuento de las colonias en las aplicaciones puntuales que contienen distintas colonias. El recuento viable se calculó multiplicando el número de colonias por el factor de dilución.

Aplicación puntual del pocillo	1	2	3	4	5	6
Factor de dilución	$10^2$	$10^3$	$10^4$	$10^5$	$10^6$	$10^7$

### Cepas Bacterianas

Las siguientes cepas bacterianas, que se enumeran a continuación, se examinaron en ensayos de concentración inhibidora mínima (MIC).

ORGANISMO	DENOMINACIÓN DE LA CEPA	PROPIEDADES CLAVE
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA100	ATCC 13709, MSSA, cepa Smith
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA101	ATCC 29213, cepa de control de calidad del CLSI, MSSA
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA191	HA-MRSA, resistente a tetraciclina, aislado de modelo de infección pulmonar
<i>Staphylococcus aureus</i>	SA161	HA-MRSA, resistente a tetraciclina, <i>tet(M)</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> <i>aaaureusaureus</i>	SA158	Resistente a tetraciclina <i>tet(K)</i>
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	SE164	ATCC 12228, cepa de control de calidad del CLSI, resistente a tetraciclina
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF103	ATCC 29212, <i>tet-I/R</i> , cepa de control
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF159	Resistente a tetraciclina, <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecalis</i>	EF327	Aislado de herida (US) <i>tet(M)</i>
<i>Enterococcus faecium</i>	EF404	Aislado de sangre (US) <i>tet(M)</i>

ES 2 712 476 T3

ORGANISMO	DENOMINACIÓN DE LA CEPA	PROPIEDADES CLAVE
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP106	ATCC 49619, cepa de control de calidad del CLSI
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	SP160	Resistente a tetraciclina, <i>tet</i> (M)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP312	Aislado clínico del 2009, <i>tet</i> (M)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	SP193	<i>S. pyogenes</i> para modelos de eficacia; <i>tet</i> S; sensible a sulfonamidas
<i>Haemophilus influenzae</i>	HI262	Resistente a tetraciclina, resistente a ampicilina
<i>Moraxella catarrhalis</i>	MC205	ATCC 8176, cepa de control de calidad del CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC107	ATCC 25922, cepa de control de calidad del CLSI
<i>Escherichia coli</i>	EC155	Resistente a tetraciclina, <i>tet</i> (A)
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC108	ATCC 13047, tipo silvestre
<i>Enterobacter cloacae</i>	EC603	Aislado de orina (España)
<i>Escherichia coli</i>	EC878	MG1655 <i>tolC::kan</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP109	ATCC 13883, tipo silvestre
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP153	Resistente a tetraciclina, <i>tet</i> (A), MDR, ESBL <sup>+</sup>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	KP457	2009 ESBL <sup>+</sup> , CTX-M, OXA
<i>Proteus mirabilis</i>	PM112	ATCC 35659
<i>Proteus mirabilis</i>	PM385	Aislado de ESBL+ en orina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA111	ATCC 27853, tipo silvestre, cepa de control
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA169	Tipo silvestre, precursora de PA170-173
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA173	PA170 $\Delta mexX$ ; MexXY-(carece de una bomba de flujo funcional)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA555	BAA-47 de la ATCC, cepa PA01 de tipo silvestre
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA556	Cepa con genosupresión de la bomba de flujo de múltiples Mex
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA673	Aislado de orina del 2009 procedente del catéter en hombre del Noreste Central de los EE.UU
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA669	Aislado clínico del 2009 procedente de aspirado traqueal
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA693	Aislado de 2009 procedente del raspado corneal de mujer del Pacífico de los EE.UU.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	PA1145	Cepa usada en modelo de neumonía murina
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB110	ATCC 19606, tipo silvestre
<i>Acinetobacter baumannii</i>	AB250	Aislado de fibrosis cística, MDR
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	SM256	Aislado de fibrosis cística, MDR
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	BC240	Aislado de fibrosis cística, MDR

\*MDR, resistente a múltiples fármacos; MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a meticilina; HA-MRSA, MRSA asociada a hospital; *tet*(K), mecanismo principal de eflujo de tetraciclina grampositivo; *tet*(M), mecanismo principal de protección de ribosomas a tetraciclina grampositivo; ESBL<sup>+</sup>,  $\beta$ -lactamasa de amplio

## ES 2 712 476 T3

ORGANISMO	DENOMINACIÓN DE LA CEPA	PROPIEDADES CLAVE
espectro		

### Resultados

- 5 Los valores de la concentración inhibidora mínima (MIC) para compuestos ensayados de la invención, y para otros compuestos descritos en este documento, se proporcionan en las Tablas 3 y 4. En las Tablas 3 y 4, A = menor o igual a la MIC más baja entre tres compuestos de control; B = mayor que la MIC más baja entre tres compuestos de control, pero menor o igual a la MIC más alta entre tres compuestos de control; C = mayor que la MIC de los tres compuestos de control; y ND = no determinado. Los valores de MIC para sanciclina, minociclina y tigeciclina se dan en  $\mu\text{g/ml}$ .

Tabla 3. Valores de MIC para compuestos de la invención, y para otros compuestos descritos en este documento, comparados con sanciclina, minociclina y tigeciclina.

Comp. n	MIC (µg/ml)																						
	SA 101	SA 161	SA 158	SA 2921 3	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
					telM	telM	telM	2592 2	telA	tolC	CTX- M-15		BAA- 47						telA				
<b>S6-6-1</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S6-6-2</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
<b>S6-6-3</b>	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
<b>S5-10-1- A</b>	C	C	B	C	C	C	B	C	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S5-10-1- B</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S5-10-2- A</b>	C	C	B	C	C	C	B	C	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S5-10-2- B</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C
<b>S5-10-3- A</b>	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	B	A	C	C	C
<b>S5-10-3- B</b>	B	A	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
<b>S5-10-4- A</b>	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B	A	A	C	B	C	C	C	C	B	A	C	C	C
<b>S5-10-4- B</b>	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>S4-14-1</b>	C	C	B	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S4-14-2</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	C
<b>S4-14-3</b>	C	C	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	A
<b>S4-14-4</b>	C	C	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	B
<b>S4-14-5- A</b>	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S4-14-5- B</b>	B	C	A	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

Comp. n°	MIC (µg/ml)																					
	SA 101 2921 3	SA 161 tetM	SA 158 tetK	EF 327 tetM	EF 404 tetM	SP 160 tetM	EC 107 2592 2	EC 155 tetA	EC 878 tolC	KP 457 CTX- M-15	PM 385	PA 555 BAA- 47	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603 tetA	AB 250	SM 256	BC 240	
<b>S4-14-7</b>	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S4-14-8</b>	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S4-14-9</b>	C	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	C	C	B	B	A	B	A	C	C	C
<b>S4-14-10</b>	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	C	B	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A
<b>S4-14-11</b>	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S4-14-12</b>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	A	A	C
<b>S4-14-13</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	A	B	A	B	B	C
<b>S4-14-14-A</b>	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S4-14-14-B</b>	B	C	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S4-14-16</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S4-14-17</b>	C	C	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C	C
<b>S4-14-18</b>	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	B
<b>S8-4-1</b>	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C	A
<b>S7-14-1-A</b>	C	C	B	C	C	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S7-14-1-B</b>	C	C	B	C	C	C	B	C	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S21-5-1</b>	C	C	C	B	B	B	B	C	B	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S8-4-2</b>	C	C	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	B	A	A	A	A	B	A	A	B	B
<b>S7-14-2-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B	A	A	A	B	B	B	C	C



Comp. n°	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921 3	telM	telK	telM	telM	telM	2592 2	telA	tolC	CTX- M-15		BAA- 47						telA				
<b>S21-5-2</b>	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S8-4-3</b>	A	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B
<b>S7-14-3-A</b>	A	B	A	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S21-5-4</b>	C	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	A	B	A
<b>S21-5-3</b>	C	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S14-8-3-A</b>	C	C	C	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	A	B	A	B	C	C	C	C
<b>S14-8-3-B</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	A	A	A	A	B	A	C	C	B
<b>S14-8-1</b>	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S14-8-2</b>	C	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S19-7-1-B</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S19-7-3-A</b>	C	C	B	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S19-7-3-B</b>	C	C	C	C	C	C	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S19-7-2</b>	C	C	B	C	C	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S19-7-4-A</b>	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	B
<b>S19-7-4-B</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C	C
<b>S19-7-5-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C	B
<b>S19-7-5-B</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	C	C	C	B
<b>S19-7-7-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	B	A	A	A	B	C	C	C	C

Comp. n°	MIC (µg/ml)																					
	SA 101 2921 3	SA 161 tetM	SA 158 tetK	EF 327 tetM	EF 404 tetM	SP 160 tetM	EC 107 2592 2	EC 155 tetA	EC 878 tolC	KP 457 CTX- M-15	PM 385	PA 555 BAA- 47	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603 tetA	AB 250	SM 256	BC 240	
<b>S19-7-7-B</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	B	A	A	A	A	B	B	C	B	B
<b>S19-7-6</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	A	A	A	A	C	C	B
<b>S9-5-4</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S9-5-5</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	B
<b>S9-5-6</b>	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S20-4-1</b>	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S20-4-4</b>	C	C	B	B	C	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S20-4-2</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	A	A	A	B	C	C	B
<b>S20-4-3</b>	B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	B
<b>S10-3-1</b>	B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	C	C	C	C
<b>S10-3-2</b>	B	C	B	C	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	B	B	A	A	B	C	C	C
<b>S10-3-3</b>	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B
<b>S3-7-3-A</b>	C	C	B	C	C	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-3-B</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-4-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-4-B</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-6-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-6-B</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	B	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-1-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C

Comp. nº	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	EF 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921 3	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	2592 2	tetA	tolC	CTX- M-15	BAA- 47							tetA				
<b>S3-7-1-B</b>	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	C	B
<b>S3-7-7-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-7-B</b>	C	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	C	C
<b>S3-7-8-A</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	A	A	C	C
<b>S3-7-8-B</b>	C	B	B	B	B	B	B	A	C	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	A	A	C
<b>S3-7-9-A</b>	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	C	C
<b>S3-7-9-B</b>	B	B	A	B	B	A	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B
<b>S3-7-5</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	C
<b>S3-7-10-A</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	C	B	C	B	B	A	A	A	A	C	C
<b>S3-7-10-B</b>	B	B	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	B
<b>S3-7-2</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	B	A	B	A	A	C	C
<b>S3-7-11</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-12</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-13-A</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	B	C	C	C	C
<b>S3-7-13-B</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	A	B	C	C	C	C
<b>S12-8-6-A</b>	C	C	B	B	C	B	B	B	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S12-8-6-B</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C

Comp. n°	MIC (µg/ml)																								
	SA 101	SA 161	SA 158	SA 327	EF 404	EF 327	SA 158	SA 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240
	2921	161	158	327	404	327	158	327	404	160	2592	155	878	457	385	555	556	1145	669	673	693	603	250	256	240
	3	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	tetK	tetM	tetM	tetM	2	tetA	tolC	CTX-M-15		BAA-47						tetA			
S12-8-1-A	B	B	A	B	B	A	A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	C	C
S12-8-1-B	C	C	B	C	C	C	B	B	C	C	B	C	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S12-8-2-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C
S12-8-7-A	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C
S12-8-3-A	B	B	A	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	A	A	A	A	A	B
S12-8-3-B	C	C	C	C	C	B	C	B	C	B	B	C	B	C	C	C	C	C	C	B	B	B	C	C	C
S12-8-4-A	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	B	C	C	B	B	B	C	C	C
S12-8-5-A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	A	A	A	A	A	B
S12-8-8-A	B	B	B	A	B	A	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B
S11-3-1	C	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B	B	B	C	B	A	C	A	A	A	A	B	C	C	B
S11-3-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	B	B	B	A	C	B
S11-3-3	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	C	C	C	C	B	B	A	A	C	B
S16-7-1	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	B	B	B	A	A	B	C	C	C
S16-7-4	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A	B	C	C	C
S16-7-6	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	B	C	C	C
S16-7-2	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	C	C
S16-7-5	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A	B	A	A	A	B	B	B	B	A	A	A	C	C
S16-7-3	B	B	B	B	B	A	B	B	B	A	B	A	B	A	A	A	B	A	A	A	A	A	A	A	B
S17-3-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	C	C	C

Comp. n°	MIC (µg/ml)																					
	SA 101	SA 161	SA 158	SA 327	EF 404	SP 160	EC 107	EC 155	EC 878	KP 457	PM 385	PA 555	PA 556	PA 1145	PA 669	PA 673	PA 693	EC 603	AB 250	SM 256	BC 240	
	2921 3	telM	telK	telM	telM	telM	2592 2	telA	tolC	CTX- M-15		BAA- 47						telA				
<b>S17-3-2</b>	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	B	C	B	A	A	B	C	C	C	C
<b>S17-3-3</b>	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S17-3-10</b>	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	B	C	C	B
<b>S17-3-7</b>	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S17-3-6</b>	C	C	C	C	C	C	B	C	B	C	C	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S17-3-4</b>	B	C	B	C	C	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	A	A	B	B	A	A	A
<b>S17-3-5</b>	B	C	B	C	C	C	B	B	A	B	A	B	B	B	B	A	A	B	A	A	A	A
<b>S17-3-8</b>	B	C	B	C	C	B	B	C	B	B	B	B	B	C	B	B	A	B	A	B	B	B
<b>S17-3-9</b>	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C	C	C	C	C	B	B	A	B	B	C	C	C
<b>S15-10-1</b>	C	C	B	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	B	A	A	A	B	C	C	C	C
<b>S15-10-2</b>	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	C	B	B	A	B	C	C	C	C
<b>S15-10-3-A</b>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
<b>S15-10-3-B</b>	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A
Sanciclina	0,5	2	4	4	4	8	8	32	1	8	8	32	1	32	33	33	33	32	16	1	1	4
Minociclina	0,0 6	8	0,0 3	32	8	2	0,5	8	0,2 5	8	16	16	0,1 3	32	33	33	33	33	8	0,5	8	8
Tigeciclina	0,0 6	0,1 3	0,0 6	0,0 6	0,0 3	0,0 2	0,0 3	0,5	0,0 3	1	4	16	0,2 5	16	32	32	33	2	8	1	1	16

Tabla 4. Valores de MIC para compuestos de la invención, y para otros compuestos descritos en este documento, comparados con sancicilina, minociclina y tigeciclina.

Comp. nº	MIC (µg/ml)														
	SA 101	SA 100	SA 161	SA 158	EF 103	EF 159	SP 106	SP 160	EC107	EC155	AB110	PA111	EC1108	KP109	KP153
	29213	13709	MRSA, tetM	tetK	29212	tetM	49619	tetM	25922	tetA	19606	27853	13047	13883	tetA
S13-5-1	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	B	C	C	C
S13-5-2	c	c	B	C	B	B	C	B	C	C	C	B	C	C	C
S17-3-11	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	B	C	C	C
S9-4-1	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
S9-5-2	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	A
S9-5-1	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	C	B	A	B	B
S9-5-3	C	B	B	B	B	B	B	B	B	A	A	B	B	B	A
S18-5-1-1	C	C	c	B	B	C	C	B	B	B	C	B	B	B	B
S18-5-2-1	B	B	B	B	B	B	C	B	B	B	C	B	C	B	B
S18-5-1-2	C	C	B	B	B	B	C	B	B	B	A	B	B	B	B
S18-5-2-2	C	C	C	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B
Sancicilina	0,5	1	2	4	8	8	0,25	8	8	32	0,25	33	8	8	32
Minociclina	0,063	0,063	8	0,031	1	16	0,015	2	0,5	8	0,063	16	2	1	8
Tigeciclina	0,063	0,063	0,125	0,063	0,031	0,063	0,016	0,016	0,031	0,5	0,25	8	0,25	0,125	1

Organismo: UNT023-1 de *K. pneumoniae* (cepa productora de KPC)

Animales: Ratones CD-1 hembra (22 ± 2 g) (laboratorios Harlan)

5 Tratamiento previo: 150 mg/kg de Citoxano IP en el día -4 para neutropenia parcial (en base a estudios previos de virulencia).

10 Procedimiento de infección: Anestésiese los ratones mediante inyección IP de 0,15 ml de una mezcla de HCl de ketamina (40 mg/kg de peso corporal) + xilazina (6 mg/kg de peso corporal). Inocúlense por vía intranasal (IN) los ratones anestesiados, con 0,05 ml del inóculo indicado (dosis infecciosa final de aproximadamente 6 - 7 log<sub>10</sub> CFU/ratón). Para la inoculación IN, colóquense gotas en las fosas nasales externas y espérese para la inhalación. Tras la inoculación, colóquese de nuevo cada ratón en su jaula y monitorícese la recuperación.

Tratamiento: La dosificación comenzó a las 2 horas tras la infección con una segunda dosis administrada a las 12 horas tras la infección para cada grupo de dosis.

15 Criterio de valoración: Recuentos de CFU de pulmón de 24 horas. Los animales se sacrificaron mediante inhalación de CO<sub>2</sub>, sus pulmones se retiraron de forma aséptica, se homogeneizaron, se diluyeron y se sembraron en placas para la determinación de CFU.

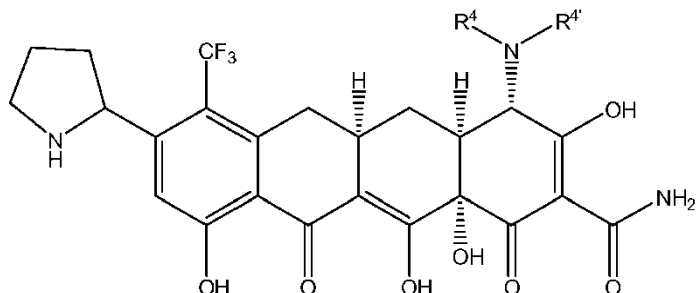
Resultados: Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5.

Grupo	Artículo de ensayo	MIC (µg/ml)	mg/kg/dosis	Vía/ Régimen de dosificación (horas tras infección)	log <sub>10</sub> medio de CFU/par de pulmones	Desviación estándar	Log <sub>10</sub> cambio con respecto al Control de 24 h	Log <sub>10</sub> cambio con respecto al Control de 2 h
1	S4-14-14-A	0,0625	40	IV, BID a 2 y 12 h	6,32	0,19	-3,18	-1,22
2			15		6,71	0,61	-2,79	-0,83
3			5		9,16	0,29	-0,33	1,63
4	S4-14-5-A	0,0625	40		6,69	0,45	-2,81	-0,85
5			15		7,51	0,32	-1,99	-0,03
6			5		9,11	0,14	-0,38	1,58
7	S5-10-3-B	0,125	40		6,28	0,18	-3,21	-1,26
8			15		6,92	0,20	-2,58	-0,62
9			5		7,62	0,28	-1,88	0,08
10	Tigeciclina	1	80		8,27	0,22	-1,23	0,73
11	Vehículo, 24 h controls			9,50	0,21		1,96	
12	2 h infection control			7,54	0,19	-1,96		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la siguiente Fórmula Estructural:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

5 R<sup>4</sup> es -(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>); y

R<sup>4'</sup> es -(alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>).

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

R<sup>4</sup> se selecciona de metilo, etilo y propilo; y

R<sup>4'</sup> se selecciona de etilo y propilo.

10 3. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de uno cualquiera de los siguientes compuestos:

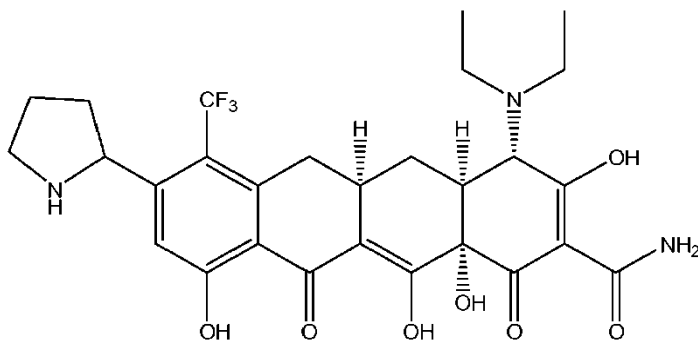
S4-14-5-A (diastereómero A)		S4-14-7 (diastereómero A)	
S4-14-5-B (diastereómero B)			
S4-14-8 (diastereómero A)		S4-14-9 (diastereómero A)	
S4-14-10 (diastereómero A)		S4-14-11 (diastereómero A)	
S4-14-14-A (diastereómero A)			
S4-14-14-B (diastereómero B)			

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. Un compuesto de la reivindicación 3, que es:



S4-14-14-A  
(diastereómero A)  
S4-14-14-A  
(diastereómero B)



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4.
6. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de una infección o colonización en un sujeto.
7. Compuesto para uso según la reivindicación 6, en el que:
- (a) la infección está causada por un organismo que crece intracelularmente como parte de su proceso de infección;
- (b) la infección está causada por un organismo grampositivo, en la que el organismo grampositivo se selecciona opcionalmente de la clase Bacilli, el filo Actinobacteria, y la clase Clostridia, y, opcionalmente,
- (I) el organismo de la clase Bacilli se selecciona de *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., *Enterococcus* spp., *Bacillus* spp., y *Listeria* spp.,
- (II) el organismo del filo Actinobacteria se selecciona de *Propionibacterium* spp., *Corynebacterium* spp., *Nocardia* spp., y *Actinobacteria* spp.,
- (III) el organismo de la clase Clostridia se selecciona de *Clostridium* spp.;
- (c) la infección está causada por un organismo gramnegativo, en la que el organismo gramnegativo se selecciona opcionalmente del grupo que consiste en *Enterobacteriaceae*, *Bacteroidetes*, *Vibrionaceae*, *Pasteurellaceae*, *Pseudomonadaceae*, *Neisseriaceae*, *Rickettsiae*, *Moraxellaceae*, cualquier especie de *Proteae*, *Acinetobacter* spp., *Helicobacter* spp., y *Campylobacter* spp.;
- (d) que la infección está causada por un organismo seleccionado del orden Rickettsiales y del orden Chlamydiales;
- (e) la infección está causada por un organismo seleccionado del filo Chlamydiae y del filo Spirochaetales, en la que el organismo del filo Spirochaetales se selecciona opcionalmente de *Borrelia* spp. y *Treponema* spp.;
- (f) la infección está causada por un organismo seleccionado de la clase Mollicutes, en la que el organismo de la clase Mollicutes se selecciona opcionalmente de *Mycoplasma* spp., y opcionalmente, en la que *Mycoplasma* spp. es *Mycoplasma pneumoniae*;
- (g) la infección está causada por un organismo seleccionado de *Legionella* spp. y *Mycobacterium* spp., en la que el *Mycobacterium* spp es opcionalmente *Mycobacterium tuberculosis*;
- (h) la que la infección está causada por más de un organismo;
- (i) la infección está causada por un organismo resistente a uno o más antibióticos;
- (j) la infección está causada por un organismo resistente a tetraciclina o cualquier miembro de antibióticos de tetraciclina de primera y segunda generación;
- (k) la infección está causada por un organismo resistente a meticilina o cualquier antibiótico en la clase de  $\beta$ -lactamas, en la que la clase de  $\beta$ -lactama se selecciona opcionalmente de cefalosporinas de segunda, tercera y cuarta generación;
- (l) la infección está causada por un organismo resistente a una quinolona o fluoroquinolona;
- (m) la infección está causada por un organismo resistente a tigeciclina;

- (n) la infección está causada por un organismo resistente a tetraciclina;
- (o) la infección está causada por un organismo resistente a meticilina;
- (p) la infección está causada por un organismo resistente a vancomicina; o
- 5 (q) la infección está causada por un organismo resistente a un péptido antimicrobiano o a un tratamiento terapéutico biosimilar.
8. Compuesto para uso según la reivindicación 6, en el que la infección está causada por un organismo grampositivo, y el organismo grampositivo se selecciona de *S. aureus*, CoNS, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.
- 10 9. Compuesto para uso según la reivindicación 6, en el que la infección está causada por un organismo gramnegativo, y el organismo gramnegativo se selecciona *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.
10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de una infección respiratoria en un sujeto.
- 15 11. Compuesto para uso según la reivindicación 10, en el que la infección respiratoria es Neumonía Bacteriana Adquirida en la Comunidad (CABP).
12. Compuesto para uso según la reivindicación 10 o reivindicación 11, en el que la infección respiratoria está causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *H. influenza*, *M. catarrhalis* y *Legionella pneumophila*.
- 20 13. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica de la reivindicación 5, para uso en el tratamiento o prevención de una infección cutánea en un sujeto.
14. Compuesto para uso según la reivindicación 13, en el que la infección cutánea es una infección cutánea bacteriana aguda y de la estructura cutánea (ABSSSI).
- 25 15. Compuesto para uso según la reivindicación 13 o reivindicación 14, en el que la infección cutánea está causada por una bacteria seleccionada de *S. aureus*, CoNS, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *E. faecalis* y *E. faecium*.