

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 723 248**

51 Int. Cl.:

**C07D 493/22** (2006.01)  
**A61K 31/357** (2006.01)  
**A61K 31/366** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61P 15/10** (2006.01)  
**A61P 15/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013 PCT/EP2013/051413**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013 WO13110744**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013 E 13702766 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 2807170**

54 Título: **Limonoides de tipo fragmalina para el tratamiento de disfunción sexual**

30 Prioridad:

**25.01.2012 SE 1200052**  
**06.11.2012 SE 1200678**  
**04.01.2013 SE 1300011**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.08.2019**

73 Titular/es:

**DICOT AB (100.0%)**  
**Stora Malmgatan 8**  
**193 35 Sigtuna, SE**

72 Inventor/es:

**WIKBERG, JARL;**  
**JIRGENSONS, AIGARS y**  
**LIEPINSH, EDVARDS**

74 Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

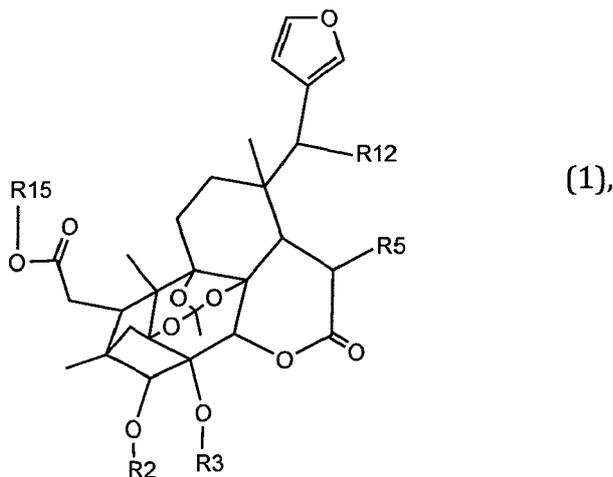
ES 2 723 248 T3

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

Limonoides de tipo fragmalina para el tratamiento de disfunción sexual

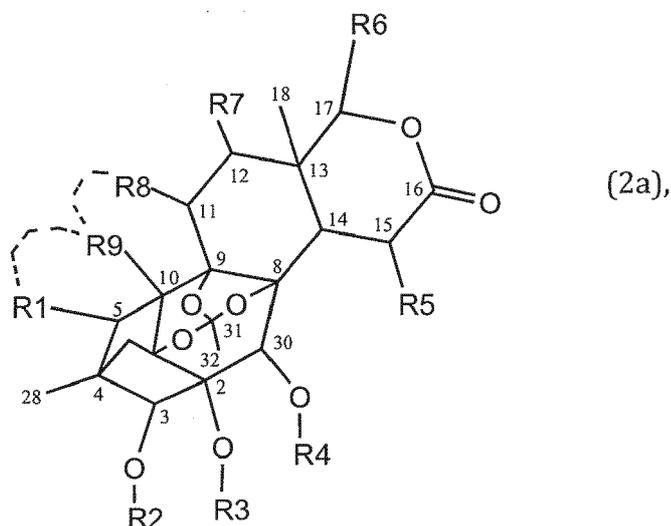
- 5 La presente invención se refiere a compuestos químicos novedosos, a métodos para la síntesis de tales compuestos y al uso de estos compuestos novedosos en la síntesis de otros compuestos químicos que, entre otras cosas, pueden usarse en el tratamiento de disfunción sexual, y a compuestos para provocar efectos de potenciación sobre el comportamiento sexual.
- 10 La solicitud previa WO 2008/145996 describía compuestos con actividad de potenciación sexual que tenían la estructura general (1):



- 15 (es decir, la estructura III en el documento WO 2008/145996; para los sustituyentes véanse los sustituyentes para la estructura III en el documento WO 2008/145996; obsérvese que R15, R5 y R12 en (1) son, respectivamente, R1, R4 y R5 en el documento WO 2008/145996; obsérvese sin embargo que para la presente patente cualquier referencia a la numeración de sustituyentes o átomos no se refiere al documento WO 2008/145996; más bien se refiere solamente a las numeraciones de sustituyentes y átomos definidos en el presente documento). El documento WO
- 20 2008/145996 reivindicó el uso del compuesto (1) para el tratamiento de disfunciones sexuales, tales como disfunción eréctil.

- Sin embargo, los compuestos de estructura (1) se han encontrado hasta ahora sólo en algunas plantas, y parecen ser poco comunes; sólo se han encontrado unos pocos representantes de (1) entre unas pocas especies de la familia *Meliaceae*, en donde están presentes sólo en pequeñas cantidades (documento WO 2008/145996; Luo *et al.*, 2009; véase también a continuación). Estos compuestos son por tanto difíciles y costosos de aislar en cualquier
- 25 cantidad de utilidad práctica, por ejemplo para su uso como medicamentos para el tratamiento de una enfermedad.

- 30 Desarrollar la síntesis completa de un compuesto según (1) es una tarea de hecho muy difícil, y no se ha intentado hasta ahora. Sin embargo, estructuras según la fórmula general (2a):

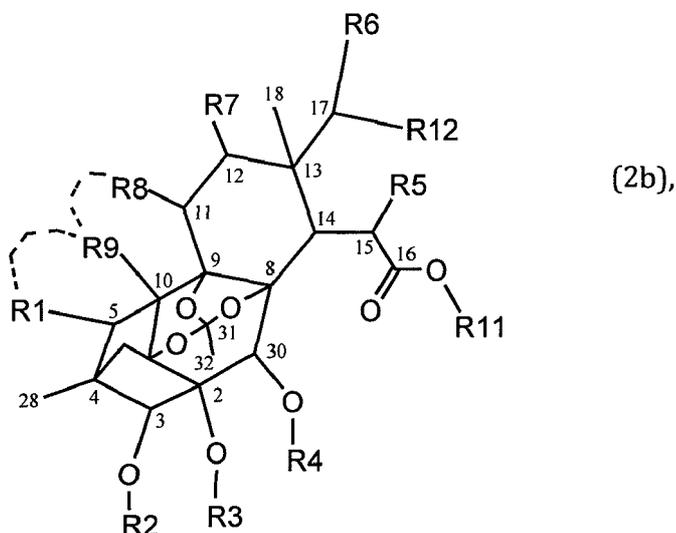


en la que, los sustituyentes R1 a R9 varían en gran medida, y en la que los enlaces covalentes entre R1 y R9, y R8 y R9 (marcados como líneas discontinuas) (e incluso entre R2 y R3, R3 y R4, y R7 y R8) pueden estar o no presentes, se encuentran de manera generalizada en la naturaleza, en donde constituyen miembros de una clase de compuestos que generalmente se denominan limonoides. Los limonoides se encuentran particularmente entre especies de *Meliaceae*, a menudo en grandes cantidades en maderas, cortezas o semillas, y se conocen bien en la técnica métodos para aislarlos.

Los limonoides (2a) incluyen, por ejemplo, compuestos con los nombres designados xilocensina E (Connolly *et al.* 1976; Sarigaputi *et al.* 2010), xilocarpina I (Cui *et al.* 2007), kotschyinas (Hay *et al.* 2007), fragmalinas (Arndt *et al.* 1972; Connolly *et al.* 1978; Nakatani *et al.* 2004), swietenialidas (Saad *et al.* 2003), neobeguinas (Randrianarivelosia *et al.* 1999), pseudrelonas (Ekong y Olagbemi, 1967; Mulholland y Tailor 1988; Niven y Tailor 1988), busseínas (Guex y Tamm 1984; Tailor 1967), chukrasinas (Ragetti *et al.* 1978; Brown y Tailor 1978), tabulalidas (Nakatani *et al.* 2004). Véanse también Mulholland *et al.* 2000, y Narender *et al.* 2008 para compuestos incluidos entre los compuestos con estructura (2a).

Además, entre los compuestos con números de registro CAS (Chemical Abstracts Service, en 2540 Olenstangy River Road, Columbus, OH 43202, EE.UU.) 1299464-67-7, 1267877-55-3, 1248571-24-5, 1219132-70-3, 1214981-83-5, 1214976-20-1, 1186131-42-9, 1126643-44-4, 1126643-43-3, 1126643-42-2, 1053209-52-1, 1045017-87-5, 1038746-45-0, 952615-91-7, 910578-31-3, 803723-28-6, 803723-27-5, 561307-83-3, 260794-07-8, 116408-24-3, 115391-10-1, 115367-50-5, 98401-23-1, 98379-64-7, 98379-62-5, 98379-61-4, 98379-60-3, 98379-59-0, 98379-58-9, 98379-57-8, 96386-37-7, 90955-39-8, 90931-03-6, 90931-02-5, 90931-01-4, 90931-00-3, 90930-99-7, 90930-98-6, 90930-97-5, 90930-96-4, 90931-01-4, 90931-00-3, 90930-99-7, 90930-98-6, 90930-97-5, 90930-96-4, 90930-95-3, 81584-75-0, 67931-05-9, 67931-04-8, 67904-58-9, 67904-57-8, 67904-56-7, 67904-55-6, 67904-54-5, 67904-53-4, 67895-40-3, 67895-39-0, 67895-38-9, 66939-94-4, 66901-32-4, 66901-31-3, 66901-30-2, 66884-81-9, 66884-80-8, 66884-79-5, 66884-78-4, 66884-77-3, 66495-42-9, 66451-22-7, 52724-62-6, 52681-81-9, 41508-26-3, 41060-14-4, 41060-13-3, 40185-37-3, 40185-36-2, 40185-34-0, 40185-33-9, 38575-45-0, 37832-02-3, 37665-93-3, 37665-92-2, 37665-91-1, 37665-90-0, 35183-64-3, 35055-81-3, 939775-81-2, se encuentran estructuras de tipo (2a).

Además las estructuras según la fórmula general (2b) también existen en la naturaleza:



en la que en (2b) R12 puede ser a menudo -O-R10 u oxo, y en la que los sustituyentes R1 a R12 varían en gran medida, y en la que los enlaces covalentes entre R1 y R9, y R8 y R9 (marcados como líneas discontinuas en 2a y 2b) (e incluso entre R2 y R3, R3 y R4, y R7 y R8) pueden estar o no presentes, en donde se encuentran también en cierta medida entre especies de la familia *Meliaceae*, aunque generalmente en cantidades comparativamente mucho más pequeñas en los diversos tejidos vegetales, en comparación con aquellas para (2a).

Los compuestos (2b) incluyen la leandranina A y B, aisladas de *Neobeguea leandrea* (Coombes *et al.*: J Nat Prod. 2003, 66(6):735-8.), kotschyinas A, B y C, aisladas de *Pseudocedrela kotschy* (Hay *et al.*: J Nat Prod. Enero de 2007; 70(1):9-13.), compuestos de fragmalina indicados como n<sup>o</sup>. 1, 2, 3, 6 y 7 en la página 80 en Piaz *et al.* (Piaz *et al.*; Phytochemistry. 2012, 75:78-89), fragmalinas de anillo abierto aisladas de *Swietenia macrophylla* (Lin *et al.* J Nat Prod. 2009, 72(7):1305-13), *Swietenia mahogany* (Saad *et al.* Tetrahedron 2003, 59,8027-8033) y *Carapa guianensis* (Tanaka *et al.*: Tetrahedron 2012, 68, 3669-3677).

Los compuestos (2b) también incluyen compuestos con números de registro CAS 1173892-10-8, 1173892-09-5, 1173892-08-4, 1173892-07-3, 1173892-06-2, 1173892-05-1, 1173892-04-0, 1173892-03-9, 1169770-19-7, 1169770-

18-6, 1169770-17-5, 1159493-38-5, 1159493-37-4, 1159493-36-3, 1159493-35-2, 1159493-34-1, 1159493-33-0, 1088920-97-1, 1088920-95-9, 1088920-93-7, 1088920-91-5, 1088920-89-1, 1088920-87-9, 1088920-85-7, 1088920-83-5, 1088920-81-3, 1088920-69-7, 1088920-67-5, 1088920-65-3, 1088920-63-1, 1088920-61-9, 1088920-59-5, 1088920-57-3, 1088920-55-1, 1088920-53-9, 1088920-51-7, 1088920-49-3, 1088920-47-1, 1088920-44-8, 1088920-42-6, 629654-42-8, 629654-41-7, 926896-45-9, 926896-45-9.

(A continuación en el presente documento, las estructuras (2a) y (2b) se denominan de manera colectiva "estructura (2)". [Obsérvese también que la numeración anterior de los átomos en el esqueleto de los compuestos (2a) y (2b) se aplica a lo largo de esta patente también para los correspondientes átomos en uno cualquiera de los compuestos (1), (2aa), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5) y (5a) (compuestos enumerados definidos adicionalmente a continuación y en las reivindicaciones adjuntas), fragmalina o compuesto con el correspondiente esqueleto de fragmalina de esta patente y en el documento WO 2008/145996.]

Por tanto, las estructuras (2a) y (2b) confinan posibles materiales de partida para proporcionar la estructura (1) [o para obtener la estructura incluso más general (5); véase a continuación] mediante semisíntesis, un campo que fue objeto de interés durante algún tiempo. Sin embargo, debido al hecho de que los compuestos con estructura (2b) están menos extendidos en la naturaleza y se sabe que están disponibles sólo en cantidades pequeñas solamente por peso de tejidos vegetales de distintas especies, la estructura (2b) no es particularmente útil en aras de la presente divulgación, que proporciona un procedimiento altamente eficaz para la síntesis de los compuestos (1), (5) y (5a). Los compuestos con estructura (2b) [incluyendo (2bb)] se excluyen por tanto para esencialmente todas las realizaciones de la presente divulgación por motivos prácticos como material de partida para la síntesis de un compuesto (1) [e incluso para la síntesis de (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5) y (5a); véanse a continuación] mediante un procedimiento que tiene como objetivo una síntesis de alto rendimiento.

Sin embargo, específicamente en la síntesis de (1) [e incluso (5) y (5a)] proporcionar una ruta para la apertura del anillo de lactona en (2a) y su cierre para dar la lactona de (1) se demostró que es una tarea mucho más difícil de lo esperado y no se consiguió usando muchos métodos aplicados comúnmente para la apertura y el cierre del anillo. Esto incluyó la apertura de anillo hidrolítica de compuestos de estructura (2a) (por ejemplo usando hidróxido de potasio 0,1 M en metanol o hidróxido de sodio 0,1 M en agua), que no tuvieron éxito ya que se formaron muchos subproductos, y los carboxilatos esperados/sus sales no pudieron demostrarse de manera sistemática con análisis de RMN. Además, el ajuste del pH de la mezcla de reacción condujo a relactonización del anillo de lactona abierto en última instancia, proporcionando el compuesto de partida pero no los productos deseados de una cualquiera de las estructuras (1), (5) o (5a). Además, la alta polaridad de los carboxilatos como productos intermedios previstos hizo difícil la monitorización de las reacciones y el aislamiento de los productos, así como las sales de carboxilato formadas limitaron la elección de disolventes para las reacciones de oxidación para proporcionar la oxidación más deseada del grupo hidroxilo en el carbono 17 seguido por la apertura de anillo [para la numeración de átomos véanse las estructuras (2a) y (2b)] antes de cerrar la lactona en la posición deseada. Sobre todos estos problemas el enfoque de la apertura de anillo hidrolítica de un compuesto (2a) para proporcionar las estructuras (1), (5) y (5a) resultó inútil.

Los intentos para las aperturas reductoras del anillo de lactona en el compuesto (2a) fueron también infructuosos. Por tanto, los intentos para abrir el anillo en fragmalinas protegidas en O con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), hidruro de aluminio y litio (LAH) esencialmente usando procedimientos como en Bloomfield y Lee, 1967 y Pettit GR *et al.*, 1962, o bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio (Red-Al) y borohidruro de litio (LiBH<sub>4</sub>) dieron como resultado todas mezclas complejas (probablemente debido a temas de estabilidad de la funcionalidad orto-éster), por lo que estos enfoques también resultaron inútiles.

Además varios intentos de apertura de anillo amidolítica de la lactona en el compuesto (2a) fallaron. Por tanto la aminólisis térmica con NH<sub>3</sub> en metanol a temperaturas de desde 20 hasta 90°C, usando esencialmente procedimientos como en Yi *et al.* 2005, así como la aminólisis promovida por trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al) con bencilamina en diclorometano, esencialmente usando procedimientos como en Liu *et al.* 2001, fallaron ambas en la producción de un producto con anillo abierto.

Sin embargo, esta divulgación soluciona el problema de la apertura del anillo de lactona en un compuesto de estructura (2a) y su cierre en otra posición para proporcionar un compuesto con estructura (1), así como cómo proporcionar un compuesto con estructura (5) y (5a), y el compuesto según la reivindicación 40 [es decir la estructura general (III)] en el documento WO 2008/145996. Sin embargo, el procedimiento requirió sorprendentemente distintas condiciones y distintos reactivos para que procediera en realidad, mientras que otras condiciones muy similares a las condiciones las exitosas condujeron a la formación excesiva de subproductos no deseados sin la formación de ningún producto deseado en realidad. Por consiguiente el estrecho intervalo de condiciones adecuadas no era previsible de hecho mediante la técnica anterior, sino que se dan a conocer en esta patente. Además, para la mayoría de las realizaciones preferidas [es decir, en particular las realizaciones que usaron los materiales de partida más deseados con la estructura (2a) para proporcionar los productos finales más deseados con las estructuras (1), (5) y (5a)], la divulgación proporciona soluciones para lograr a) quimioselectividad y regioselectividad entre grupos químicamente similares (por ejemplo lactona frente a éster en la formación de la

amida de Weinreb específica requerida en el procedimiento), b) regioselectividad entre dos o tres grupos hidroxilo secundarios para proporcionar las reacciones químicas deseadas requeridas en el procedimiento y c) la protección apropiada de grupos químicos para evitar reacciones secundarias innecesarias, todas las partes, a), b) y c), que fueron necesarias y se lograron mediante los procedimientos de la divulgación de una manera sorprendente (además de las sorprendentemente distintas condiciones y distintos reactivos requeridos para que el procedimiento procediera en realidad) que serían imposibles de prever a partir de la técnica anterior por cualquier experto en la técnica.

Además la divulgación proporciona un procedimiento altamente eficaz para la fabricación de un compuesto con estructura (5), (5a), (1) o el compuesto según la reivindicación 40 [es decir, la estructura general (III)] en el documento WO 2008/145996, a partir de materias primas que es posible proporcionar en grandes cantidades; siendo el procedimiento dado a conocer notablemente más eficaz (es decir, en términos de rendimiento de material de partida) que cualquier procedimiento notificado anteriormente para la provisión de tales compuestos.

Además, el procedimiento de esta divulgación proporciona un modo directo para proporcionar un compuesto de estructura (2b) a partir de un compuesto de estructura (2a). Esto es también altamente importante, ya que los compuestos de estructura (2b) tienen aplicabilidad industrial y médica; siendo las etapas de la invención unitarias para este aspecto de la invención las mismas que para convertir el compuesto (2a) o (2b) en un compuesto con estructura (1), (5) y (5a).

Además, esta patente proporciona un compuesto novedoso (3) [incluyendo las estructuras más específicas (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh) confinadas en (3)], incluyendo un procedimiento eficaz para obtener estos compuestos con alto rendimiento, que es de hecho la etapa clave de la invención en los procedimientos dados a conocer en el presente documento para la síntesis del compuesto (5) [incluyendo la síntesis de las estructuras más específicas (1) y (5a) confinadas en (5) y aquellas según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996 también confinadas en (5)], así como en la síntesis de (2b). Por otra parte además se encontró de manera totalmente inesperada y sumamente sorprendente que este compuesto (3) inducía un comportamiento agresivo marcado cuando se administró a un mamífero, una característica que hace que el compuesto (3) sea además altamente útil; todos los aspectos y usos del compuesto (3) se dan a conocer en el presente documento.

A menos que se mencione lo contrario, el término "alquilo" se refiere a un radical hidrocarbilo saturado, ramificado o no ramificado. Es preferiblemente alquilo C1-10 y, más preferiblemente, alquilo C1-6 (tal como etilo, propilo, (por ejemplo n-propilo o isopropilo), butilo (por ejemplo butilo ramificado o no ramificado), pentilo o, más preferiblemente, metilo). Cuando se especifica el término "cicloalquilo", es preferiblemente cicloalquilo C3-12 y, más preferiblemente, cicloalquilo C5-10 (por ejemplo C5-7).

Cuando se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a alquileno C1-10 (por ejemplo C1-6) y, preferiblemente alquileno C1-3, tal como pentileno, butileno (ramificado o no ramificado), preferiblemente, propileno (n-propileno o isopropileno), etileno o, más preferiblemente, metileno (es decir -CH<sub>2</sub>-).

El término "halógeno", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "halógeno", cuando se usa en el presente documento, incluye flúor, cloro, bromo y yodo como sustituyente.

El término "átomo pesado", cuando se usa en el presente documento, incluye un átomo cuyo peso atómico es al menos 6,9, es decir litio y cualquier átomo más pesado que el litio. Átomos pesados preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre, fósforo y halógeno.

El término "arilo" cuando se usa en el presente documento incluye grupos arilo C6-14 [tal como C6-13 (por ejemplo C6-10)]. Tales grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y tienen entre 6 y 14 átomos de carbono en el anillo, en los que al menos un anillo es aromático. El punto de unión de los grupos arilo puede ser a través de cualquier átomo del sistema de anillos. Sin embargo, cuando los grupos arilo son bicíclicos o tricíclicos, se unen al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Los grupos arilo C6-14 incluyen fenilo, naftilo y similares, tal como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y fluorenilo. Los grupos arilo más preferidos incluyen fenilo.

El término "heteroarilo" cuando se usa en el presente documento se refiere a un grupo aromático que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo de uno a cuatro heteroátomos) preferiblemente seleccionados de N, O y S (formando así, por ejemplo, un grupo heteroaromático mono-, bi- o tricíclico). Los grupos heteroarilo incluyen los que tienen entre 5 y 14 (por ejemplo 10) miembros (es decir, números de átomos en un anillo) y pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos, siempre que al menos uno de los anillos sea aromático. Sin embargo, cuando los grupos heteroarilo son bicíclicos o tricíclicos, se unen al resto de la molécula a través de un anillo aromático. Los grupos heterocromonocíclicos que pueden mencionarse incluyen benzotiadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzotiadiazolilo), isotiocromanilo y, más preferiblemente, acridinilo, benzimidazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo (incluyendo 1,3-benzodioxolilo), benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiazolilo, benzoxadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoxadiazolilo), benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolilo, benzomorfolinilo,

benzoselenadiazolilo (incluyendo 2,1,3-benzoselenadiazolilo), benzotienilo, carbazolilo, cromanilo, cinolinilo, furanilo, imidazolilo, imidazo[1,2-a]piridilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, preferiblemente, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo), oxazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinoxalino, tetrahydroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroisoquinolinilo), tetrahydroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahydroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo (incluyendo 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo y 1,3,4-tiadiazolilo), tiazolilo, tiocromanilo, tiofenetilo, tienilo, triazolilo (incluyendo 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo y 1,3,4-triazolilo) y similares. Los sustituyentes en los grupos heteroarilo pueden localizarse, cuando sea apropiado, en cualquier átomo en el sistema de anillos incluyendo un heteroátomo. El punto de unión de grupos heteroarilo puede ser a través de cualquier átomo en el sistema de anillos incluyendo (cuando sea apropiado) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno), o un átomo en cualquier anillo carbocíclico condensado que puede estar presente como parte del sistema de anillos. Los grupos heteroarilo también pueden estar en forma oxidada N- o S-2. Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen piridilo, pirrolilo, quinolinilo, furanilo, tienilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, pirimidinilo, indolilo, pirazinilo, indazolilo, pirimidinilo, tiofenetilo, piranilo, carbazolilo, acridinilo, quinolinilo, benzoimidazolilo, benzotiazolilo, purinilo, cinolinilo y pteridinilo. Los grupos heteroarilo particularmente preferidos incluyen grupos heteroarilo monocíclicos.

En la presente patente las estructuras (1), (2), (2a), (2aa), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5) y (5a) se denominan en conjunto como estructuras "(1) a (5)".

En la presente patente cuando se hace referencia a una estructura "(2)" en el presente documento esto también incluye las estructuras (2a), (2aa), (2b) y (2bb), cuando sea apropiado desde un punto de vista químico.

Cuando se hace referencia a una estructura "(2a)" en el presente documento esto también incluye la estructura (2aa), cuando sea apropiado desde un punto de vista químico.

Cuando se hace referencia a una estructura "(2b)" en el presente documento esto también incluye la estructura (2bb), cuando sea apropiado desde un punto de vista químico.

Cuando se hace referencia a una estructura "(5)" en el presente documento esto también incluye las estructuras (1) y (5a), cuando sea apropiado desde un punto de vista químico.

Cuando se hace referencia a una estructura "(3)" en el presente documento esto también incluye cualquiera de las estructuras (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh) cuando sea apropiado desde un punto de vista químico.

Además se indica que las estructuras (1) a (5) y los compuestos específicos descritos adicionalmente en esta patente pueden representar todas y cada una de las esteroconformaciones posibles de dichos compuestos.

"t.a." se refiere a temperatura ambiente.

"eq." se refiere a equivalente.

"DCM" se refiere a diclorometano.

"DMF" se refiere a dimetilformamida.

"EtOAc" se refiere a acetato de etilo.

"THF" se refiere a tetrahidrofurano.

"MeOH" se refiere a metanol.

"MeCN" se refiere a acetonitrilo.

"Me" cuando se usa en una fórmula química se refiere a metilo; es decir -CH<sub>3</sub> como sustituyente.

"Et" cuando se usa en una fórmula química se refiere a etilo; es decir -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> como sustituyente.

"TES" cuando se usa en una fórmula química se refiere a trietilsililo; es decir -Si(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> como sustituyente.

"Ac" cuando se usa en una fórmula química se refiere a acetilo; es decir -C(O)CH<sub>3</sub> como sustituyente.

“TESCI” se refiere a clorotriethylsilano (que pretende referirse, cambiando lo que se deba cambiar, al mismo como cloruro de triethylsililo).

“DMAP” se refiere a 4-dimetilaminopiridina.

“EDCI” se refiere a 1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

“TMS” se refiere a tetramethylsilano.

“Ac<sub>2</sub>O” se refiere a anhídrido acético.

“TFA” se refiere a ácido trifluoroacético.

“MeNHOMe·HCl” se refiere a clorhidrato de O-dimetilhidroxilamina que pretende referirse, cambiando lo que se deba cambiar, al mismo como N,O-dimetilhidroxilamina.

“Me<sub>3</sub>Al” se refiere a trimethylaluminio.

“HEX” se refiere a hexano.

“Py” se refiere a piridina.

“TMSOTf” se refiere a trifluorometanosulfonato de trimethylsililo.

“IBA” se refiere a anhídrido isobutírico.

“IBC” se refiere a cloruro de isobutirilo.

“DCC” se refiere a N,N'-dicyclohexilcarbodiimida.

“t-BuOK” se refiere a terc-butóxido de potasio.

“MeMgBr” se refiere a CH<sub>3</sub>MgBr.

“Me<sub>2</sub>AlCl” se refiere a cloruro de dimethylaluminio.

“Et<sub>3</sub>Al” se refiere a triethylaluminio.

“NaH” se refiere a hidruro de sodio.

“n-BuLi” se refiere a n-butillitio.

“n-BuMgCl” se refiere a cloruro de n-butilmagnesio.

“DIBAL-H” se refiere a hidruro de diisobutylaluminio.

“Reactivo protector” incluye, pero no se limita a, cloroalquil éter, clorometil éter, bencilclorometil éter, clorometil metil éter, bisclorometil éter, β-metoxietoximetil éter, terc-butil clorometil éter, metoxietil clorometil éter, diclorometil metil éter, Fmoc-Lys(4-metoxitritil)-OH, cloruro de 4-metoxitritilo, 4-metoxitriphenilclorometano, cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo, cloruro de trimethylsililo, bis(trimethylsilyl)acetamida, cloruro de terc-butildimethylsililo, agente de tri-isopropylsilyloximetilación, triisopropylsilyl éteres, cloruro de triethylsililo, tetrahidropirano, imidato, tricloroacetimidato de bencilo, bromuro de bencilo, reactivos protectores (es decir, reactivo para la introducción de un grupo protector) mencionados en Kocienski, P. J. Protecting Groups, 3<sup>a</sup> ed.; Georg Thieme Verlag: Nueva York, 2005 y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups In Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1991; Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009. Un reactivo protector también se denomina algunas veces en la bibliografía científica reactivo de grupo protector que también se incluye en el presente documento con el significado de reactivo protector.

“Reactivo de acilación” incluye, pero no se limita a, anhídrido de ácido, cloruro de ácido, anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, cloruro butírico, anhídrido isobutírico, cloruro isobutírico, cloruro de benzoílo, cloruro de pivaloílo, anhídrido piválico, reactivos acilantes en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009.

En algunos aspectos un reactivo acilante es un reactivo protector, tal como estará claro para el experto en la técnica. En algunos otros aspectos un reactivo protector puede ser un agente acilante, tal como estará claro para el experto en la técnica.

“Reactivo oxidante” incluye, pero no se limita a, oxígeno, ozono, peróxido de hidrógeno, peróxidos inorgánicos, flúor, cloro, yodo, bromo, ácido nítrico, nitratos, ácido sulfúrico, ácido peroxidisulfúrico, ácido peroximonosulfúrico, clorito, clorato, perclorato, hipoclorito, ácidos crómico y dicrómico, trióxido de cromo, clorocromato de piridinio, compuestos de cromato, compuestos de dicromato, permanganatos tales como  $\text{KMnO}_4$ , perborato de sodio, óxido nitroso ( $\text{N}_2\text{O}$ ), óxido de plata ( $\text{Ag}_2\text{O}$ ), tetróxido de osmio ( $\text{OsO}_4$ ), reactivo de Tollens, disulfuro de 2,2'-dipiridilo, dióxido de manganeso ( $\text{MnO}_2$ ), peryodinos, peryodinano de Dess-Martin, reactivos oxidantes mencionados en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009.

“Reactivo amidolítico” se define en el presente documento como un reactivo para la formación de una amida de Weinreb con estructura (3), e incluye, pero sin limitarse a, clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina ( $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$ ), clorhidrato de N-metil-O-terc-butilhidroxilamina, N-1-(1'-naftil)-etil-O-terc-butilhidroxilamina, N-alquil-O-alquilhidroxilamina, y reactivos para la formación de una amida de Weinreb en la que R14 de la estructura (3) se acopla covalentemente a una resina aplicando los procedimientos descritos en Salvino *et al.* J. Org. Chem. 1999, 64, 1823-1830 para la creación de amidas de Weinreb acopladas en fase sólida.

“Reactivo de condensación para la formación de ciclo de lactona” incluye reactivos capaces de formar un ciclo de lactona, en particular (pero sin limitarse a) la formación de un ciclo de lactona a partir de un grupo hidroxilo y un grupo carboxilo, preferiblemente (pero sin limitarse) seleccionado de la lista de carbodiimidias tales como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), o reactivos de condensación (incluyendo los usados en la síntesis de péptidos) tal como cloruro de bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOPCI), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU) o yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), o reactivos usados en el método de anhídrido mixto (Chen *et al.*, 1987), y reactivos de condensación mencionados en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009 para la formación de ciclo de lactona.

“Reactivo alquilante” se refiere a cualquier compuesto que provoca la sustitución de preferiblemente un hidrógeno (o incluso otro átomo adecuado) de un compuesto orgánico por un grupo alquilo, e incluye alquilo halogenado, yoduro de alquilo, yoduro de metilo, diazometano y reactivo de alquilación mencionado en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009.

En la presente patente “agente” y “reactivo” pretenden referirse, cambiando lo que se deba cambiar, a la misma cosa.

Donde quiera que el término “fragmalina” se use en la presente invención puede tomarse como que representa cualquiera de xilocensina, xilocarpina, kotschyina, fragmalina, swietenialida, neobeguina, pseudrelona, busseína, chukrasina, tabulalida o swietenitina prefiriéndose fragmalina, así como puede tomarse como que representa cualquiera de los compuestos con números de registro CAS 1299464-67-7, 1267877-55-3, 1248571-24-5, 1219132-70-3, 1214981-83-5, 1214976-20-1, 1186131-42-9, 1126643-44-4, 1126643-43-3, 1126643-42-2, 1053209-52-1, 1045017-87-5, 1038746-45-0, 952615-91-7, 910578-31-3, 803723-28-6, 803723-27-5, 561307-83-3, 260794-07-8, 116408-24-3, 115391-10-1, 115367-50-5, 98401-23-1, 98379-64-7, 98379-62-5, 98379-61-4, 98379-60-3, 98379-59-0, 98379-58-9, 98379-57-8, 96386-37-7, 90955-39-8, 90931-03-6, 90931-02-5, 90931-01-4, 90931-00-3, 90930-99-7, 90930-98-6, 90930-97-5, 90930-96-4, 90930-95-3, 81584-75-0, 67931-05-9, 67931-04-8, 67904-58-9, 67904-57-8, 67904-56-7, 67904-55-6, 67904-54-5, 67904-53-4, 67895-40-3, 67895-39-0, 67895-38-9, 66939-94-4, 66901-32-4, 66901-31-3, 66901-30-2, 66884-81-9, 66884-80-8, 66884-79-5, 66884-78-4, 66884-77-3, 66495-42-9, 66451-22-7, 52724-62-6, 52681-81-9, 41508-26-3, 41060-14-4, 41060-13-3, 40185-37-3, 40185-36-2, 40185-34-0, 40185-33-9, 38575-45-0, 37832-02-3, 37665-93-3, 37665-92-2, 37665-91-1, 37665-90-0, 35183-64-3, 35055-81-3 o 939775-81-2.

La presente divulgación incluye compuestos de estructura (1) con acrónimos R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, R310, R310A, R310A3, R310A4, R310A5, R310B, R310B1, R310B2, R310B3, R310B4, R310B5, R310B6, R310B7, R310B8, R310B9, R310B10, R310B11, R310B12, R310B13, R310B14, R310B15, R310B16, R310B17, R310B18, tal como se definen en el documento WO 2008/145996.

“6” se refiere en el presente documento a fragmalina, cuando quede claro a partir del contexto que se pretende una referencia a un compuesto.

Los números “7” a “23” se refieren en el presente documento a los compuestos descritos en los ejemplos 1 a 3 y 8, cuando quede claro a partir del contexto que se pretende una referencia a un compuesto.

“Efecto inductor de la agresión” se define en el presente documento como el efecto que es observable como un aumento de al menos el 50%, o incluso más preferiblemente un aumento de al menos el 100%, en el número total de ataques agresivos de ratones macho dirigidos hacia ratones hembra (preferiblemente siendo los ratones macho y hembra de 6 a 9 semanas de edad) después de que se haya administrado un compuesto (por vía oral o subcutánea) a los ratones macho, presentándose por separado cada ratón macho después de eso a un ratón hembra; contándose y comparándose los ataques agresivos individuales con el número de ataques agresivos de ratones macho de control (es decir, ratones de control que son ratones macho de la misma edad y raza que los tratados,

pero a los que no se les administró el compuesto pero por lo demás se manipularon de la misma manera que los ratones tratados). Los ataques agresivos contados en la prueba serán los comprendidos por mordeduras de ataque por el macho a la hembra, y saltos ofensivos (incluyendo saltos laterales) por el macho hacia la hembra (véase Miczek y O'Donnel, *Psychopharmacology*, 2012, 57, 47-55 para una descripción del comportamiento agresivo del ratón y su evaluación). El periodo de observación será de 1 h. Además se requiere que el número de ratones macho en cada uno de los grupos tratados y no tratados ascienda a al menos tres, más preferiblemente a al menos cuatro, incluso más preferiblemente a al menos cinco, y lo más preferiblemente a al menos seis en cada grupo para que la prueba sea válida; se calcula luego el recuento promedio de ataques agresivos para los ratones macho no tratados (en el presente documento denominado promedio de agresión del control) y tratados (en el presente documento denominado promedio de agresión del tratado) durante el periodo de observación de 1 h y el aumento en porcentaje se calcula como (Efecto de agr.):

$$\text{Efecto de agr.} = 100 \times \frac{(\text{promedio de agresión del tratado} - \text{promedio de agresión del control})}{\text{promedio de agresión del control}}$$

[Para el caso de que el promedio de agresión del control = 0 (cero), el promedio de agresión del control se ajusta al valor de 0,01]. Para que el efecto se considere como que es un efecto inductor de la agresión, el valor numérico de Efecto de agr. obtenido deberá ascender al 50% o más, o incluso preferiblemente al 100% o más. Además, preferiblemente el efecto debe ser estadísticamente significativo, al menos a  $p < 0,05$ , cuando se evalúa usando un método estadístico apropiado (por ejemplo la prueba de la t, la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, chi-cuadrado, etc.) para que el efecto se clasifique como inductor de la agresión. En el ejemplo 4 se proporciona un ejemplo de una prueba adecuada para evaluar un efecto inductor de la agresión.

Un "compuesto inductor de la agresión" (es decir, el compuesto que es "inductor a la agresión") se define en el presente documento como un compuesto que en cualquier dosis adecuada y con cualquier calendario de dosificación adecuado es capaz de inducir un efecto inductor de la agresión; administrándose preferiblemente el compuesto en una dosis que oscila entre 0,04 y 40 mg/kg de peso corporal. Un ejemplo de cómo evaluar si un compuesto es o no un compuesto inductor de la agresión se proporciona en el ejemplo 4.

Un "efecto de potenciación sexual" se define en el presente documento como el efecto que es observable como un aumento de al menos el 50%, más preferiblemente un aumento de al menos el 75%, en el número de montas de ratones macho sexualmente vírgenes sobre ratones hembra sexualmente receptivos (siendo ambos preferiblemente de 8 a 10 semanas de edad), después de que se haya administrado un compuesto (por vía oral o subcutánea) a los ratones macho, después de eso los ratones macho se presentan, cada uno por separado, a un ratón hembra sexualmente receptivo; comparándose el número observado de montas con el número de montas para ratones macho de control (es decir, ratones de control que son ratones macho de la misma edad y raza que los tratados, pero a los que no se les administró el compuesto pero por lo demás se manipularon de la misma manera que los ratones tratados). El periodo de observación será de 1 h. Además se requiere que el número de ratones macho en cada uno de los grupos tratados y no tratados ascienda a al menos tres, más preferiblemente a al menos cuatro, incluso más preferiblemente a al menos cinco, y lo más preferiblemente a al menos seis en cada grupo para que la prueba sea válida; se calcula luego el número promedio de montas para el no tratado (promedio de montas del control) y el tratado (promedio de montas del tratado) durante el periodo de observación de 1 h y el aumento en porcentaje (Efecto) se calcula luego como:

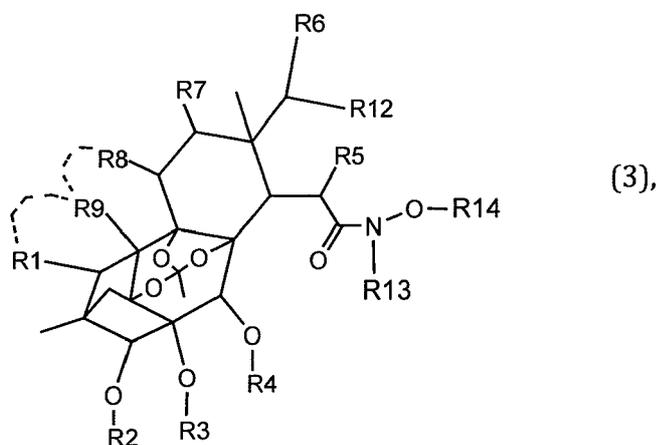
$$\text{Efecto} = 100 \times \frac{(\text{promedio de montas del tratado} - \text{promedio de montas del control})}{\text{promedio de montas del control}}$$

Por tanto, para que el efecto sea de potenciación sexual el valor numérico del Efecto obtenido deberá ascender al 50% o más, incluso más preferiblemente al 75% o más. Además, preferiblemente el efecto debe ser estadísticamente significativo, al menos a  $p < 0,05$ , cuando se evalúa usando un método estadístico apropiado (por ejemplo la prueba de la t, la prueba de la suma de rangos de Wilcoxon, chi-cuadrado, etc.) para que el efecto se clasifique como una potenciación sexual. El ejemplo de una prueba adecuada para evaluar un efecto de potenciación sexual se proporciona en el ejemplo 5 y en el documento WO 2008/145996.

Un "compuesto de potenciación sexual" (es decir, siendo el compuesto "de potenciación sexual") se define en el presente documento como un compuesto que en cualquier dosis adecuada y en cualquier calendario de dosificación adecuado es capaz de inducir un efecto de potenciación sexual; administrándose preferiblemente el compuesto en una dosis que oscila entre 0,04 y 40 mg/kg de peso corporal a los ratones macho sexualmente vírgenes durante tres días consecutivos y el efecto de potenciación sexual se evalúa luego en uno cualquiera de los días cuatro a catorce, contando desde el primer día de administración del compuesto. Los ejemplos de cómo evaluar si un compuesto es un compuesto de potenciación sexual o no se proporcionan en el ejemplo 5 y en el documento WO 2008/145996.

“Compuesto esencialmente puro”. La pureza de un compuesto de la invención puede determinarse mediante cromatografía, preferiblemente usando una columna cromatográfica de fase inversa tal como se conoce bien en la técnica (por ejemplo usando HPLC tal como se describe en el ejemplo 3 o el ejemplo 6, y las figuras 5 y 6). Usando cromatografía para la preparación del compuesto de la invención, para el cual se va a investigar su pureza, se separa en sus componentes, se recoge el pico cromatográfico correspondiente al compuesto de la invención, se evapora el disolvente cromatográfico, y después se determina el peso del compuesto eluido de la columna. El peso así obtenido se multiplica por 100, y luego se divide por el peso de la preparación aplicada a la columna, que da una medida de la pureza del compuesto de la invención en porcentaje. Alternativamente la pureza puede basarse en la medición de absorción UV del eluato a partir de una columna de HPLC, por ejemplo tal como se describe en el ejemplo 3, en las figuras 5 y 6, tal como también se conoce bien en la técnica. La pureza basada en absorción UV de eluatos de HPLC (preferiblemente con detección a 220 nM) puede sustituir a la estimación de la pureza en peso, tal como se define anteriormente en este párrafo, según todos los aspectos de la presente invención. Cuando la pureza de un compuesto es de al menos el 80% (más preferiblemente al menos el 90%) según uno cualquiera de los dos métodos descritos en el presente documento, se considera en esta invención como que es un compuesto esencialmente puro.

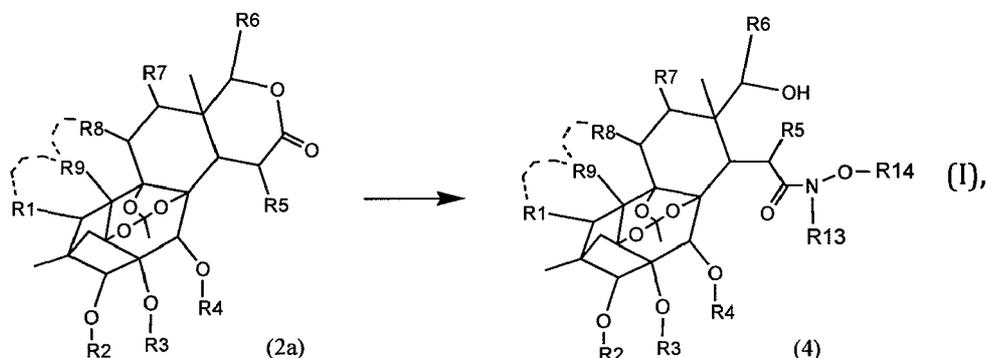
En su aspecto más central la presente invención proporciona compuestos novedosos con la estructura general (3):



en la que los sustituyentes y estructuras de anillo opcionales (indicados como líneas discontinuas) son tal como se detallan en la sección de las reivindicaciones; las realizaciones específicas de este aspecto de la invención se proporcionan en los ejemplos 1 a 3 de esta patente, denominados como compuestos 7, 8, 14, 15, 18, 19 (LG-1725). Realizaciones particularmente útiles de (3) son para las que R1 es 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es acilo, acetilo o isobutirilo, R3 es hidrógeno, acetilo o isobutirilo, R4 es hidrógeno, acilo o isobutirilo, R5 es hidrógeno, R6 es 3-furanilo, R7 es hidrógeno, R8 es hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 es metilo, R12 es hidroxilo, oxo o acetiloxilo, R13 es metilo y R14 es metilo. Sin embargo, los sustituyentes en (3) también pueden ser individualmente cualquiera de los definidos para (3) en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento.

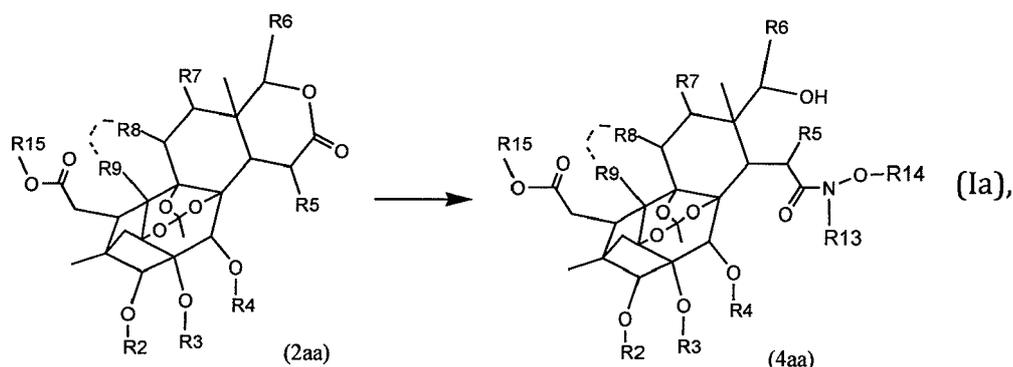
En aún otro aspecto, la invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 2 según el esquema (I) que comprende la reacción de un compuesto que tiene la estructura (2a) tal como se define en la reivindicación 2 con reactivo(s) amidolítico(s), preferiblemente en condiciones alcalinas, seleccionándose preferiblemente el/los reactivo(s) amidolítico(s) de la lista de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (MeNHOMe·HCl), clorhidrato de N-metil-O-terc-butilhidroxilamina, N-alquil-O-alquilhidroxilamina, siendo MeNHOMe·HCl el más preferido, preferiblemente en presencia de un reactivo adicional opcional (a continuación en el presente documento el aditivo adicional se denominará “aditivo”) tal como (pero sin limitarse a) los seleccionados de la lista de catalizador, catalizador de metal, catalizador de metal alcalino; seleccionándose el aditivo más específicamente de manera preferible del grupo de trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al), Me<sub>2</sub>AlCl, Et<sub>3</sub>Al, NaH, n-BuLi, MeMgBr, MgBr, Li, LiAlH<sub>4</sub>, n-BuMgCl o DIBAL-H, siendo trimetilaluminio el más preferido, oscilando preferiblemente la razón molar de [(2a)]:[reactivo amidolítico]:[aditivo] entre [0,1 y 10 equivalentes para (2a)]:[1 y 100 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[2 y 200 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,2 y 5 equivalentes para (2a)]:[2 y 50 equivalentes para el reactivo amidolítico]: [4 y 100 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,4 y 2,5 equivalentes para (2a)]:[4 y 25 equivalentes para el reactivo amidolítico]: [8 y 50 equivalentes para el aditivo], oscilando lo más preferiblemente entre [0,8 y 1,25 equivalentes para (2a)]:[8 y 12,5 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[16 y 25 equivalentes para el aditivo], usando preferiblemente una temperatura que oscila entre -10°C y 100°C, más preferiblemente que oscila entre 0°C y 80°C, más preferiblemente que oscila entre 10°C y 60°C, más preferiblemente que oscila entre 15°C y 40°C, y lo más preferiblemente que oscila entre 18°C y 25°C, preferiblemente usando un tiempo de reacción que oscila entre 10 minutos y 72 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 24 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 6 horas, más preferiblemente que oscila entre 20 minutos y 2 horas, y lo más preferiblemente que oscila entre 30 minutos y

una hora, para obtener el compuesto según la estructura (4) tal como se define en la reivindicación 1 [que es un representante más específico de la estructura (3), en la que R12 es hidroxilo], mediante apertura de anillo del anillo de lactona en la estructura (2a), tal como se muestra en el esquema (I) a continuación:



[en las que en (2a) y (4) R1 es preferiblemente 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es preferiblemente acilo, acetilo o isobutirilo, R3 es preferiblemente hidrógeno, acilo, acetilo o isobutirilo, R4 es preferiblemente hidrógeno, acilo o isobutirilo, R5 es preferiblemente hidrógeno, R6 es preferiblemente 3-furanilo, R7 es preferiblemente hidrógeno, R8 es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 es preferiblemente metilo, R13 es preferiblemente metilo y R14 es preferiblemente metilo; aunque los sustituyentes en (2a) y (4) pueden ser individualmente cualquiera de los definidos en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento, en el que en el esquema (I) los sustituyentes y estructuras de anillo opcionales (indicados como líneas discontinuas) son tal como se detallan en la sección de reivindicaciones; se proporcionan realizaciones específicas de este aspecto de la invención en los ejemplos 1 a 3 de esta patente, denominadas como conversión del compuesto 6 en el compuesto 7; conversión del compuesto 13 en el compuesto 14; conversión del compuesto 17 en el compuesto 18. [Es decir, proporcionando la invención la formación de amida de Weinreb (4) a partir de lactona (2a)].

En una realización más específica del esquema (I) la invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 2 según el esquema (Ia) que comprende la reacción de un compuesto según la estructura (2aa) tal como se definen en la reivindicación 2 con reactivo(s) amidolítico(s), preferiblemente en condiciones alcalinas, seleccionándose preferiblemente el/los reactivo(s) amidolítico(s) de la lista de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (MeNHOMe·HCl), clorhidrato de N-metil-O-terc-butilhidroxilamina, N-alkil-O-alkilhidroxilamina, siendo MeNHOMe·HCl el más preferido, preferiblemente en presencia de un reactivo adicional opcional ("aditivo") tal como (pero sin limitarse a) los seleccionados de la lista de catalizador, catalizador de metal, catalizador de metal alcalino; seleccionándose el aditivo más específicamente del grupo de trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al), Me<sub>2</sub>AlCl, Et<sub>3</sub>Al, NaH, n-BuLi, MgBr, MeMgBr, Li, LiAlH<sub>4</sub>, n-BuMgCl o DIBAL-H, siendo trimetilaluminio el más preferido, oscilando preferiblemente la razón molar de [(2aa)]:[reactivo amidolítico]:[aditivo] entre [0,1 y 10 equivalentes para (2aa)]:[1 y 100 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[2 y 200 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,2 y 5 equivalentes para (2aa)]:[2 y 50 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[4 y 100 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,4 y 2,5 equivalentes para (2aa)]:[4 y 25 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[8 y 50 equivalentes para el aditivo], oscilando lo más preferiblemente entre [0,8 y 1,25 equivalentes para (2aa)]:[8 y 12,5 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[16 y 25 equivalentes para el aditivo], preferiblemente usando una temperatura que oscila entre -10°C y 100°C, más preferiblemente que oscila entre 0°C y 80°C, más preferiblemente que oscila entre 10°C y 60°C, más preferiblemente que oscila entre 15°C y 40°C, y lo más preferiblemente que oscila entre 18°C y 25°C, preferiblemente usando un tiempo de reacción que oscila entre 10 minutos y 72 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 24 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 6 horas, más preferiblemente que oscila entre 20 minutos y 2 horas, y lo más preferiblemente que oscila entre 30 minutos y una hora, para obtener el compuesto según la estructura (4aa) tal como se define en la reivindicación 1 [que es un representante más específico de la estructura (3)], mediante apertura de anillo del anillo de lactona en la estructura (2aa), proporcionando de ese modo la formación quimioselectiva de una amida de Weinreb (4aa) a partir del precursor (2aa) tal como se muestra en el esquema (Ia) a continuación:



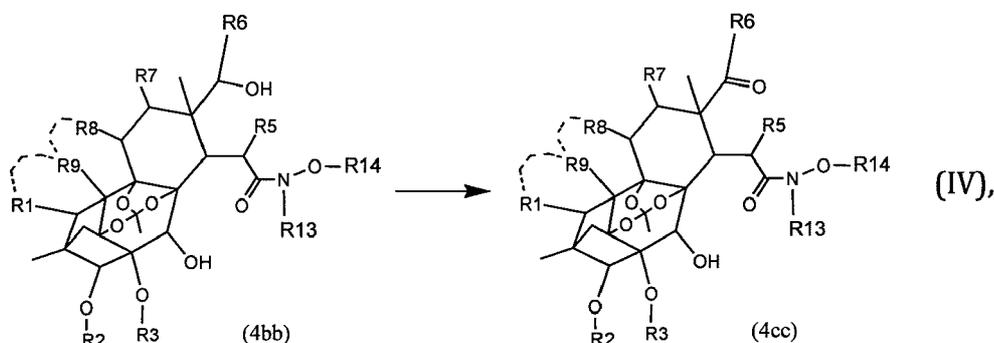
en las que en (2aa) y (4aa) R15 es preferiblemente metilo. Por tanto, en esta realización más específica la invención proporciona la apertura quimioselectiva del anillo de lactona, que puede interpretarse como la hidrólisis de la lactona, formando un ácido carboxílico intermedio, que luego va seguido por la formación de la amida de Weinreb (4aa), mientras que deja el grupo éster en el carbono 7 intacto (por tanto proporcionando quimioselectividad) [para la numeración de átomos véase el número de átomos en la estructura de fragmalina (es decir, el compuesto 6) a continuación]. Esta característica de la invención se ilustra en los ejemplos 1 a 3 de esta patente, mediante la conversión del compuesto 6 en el compuesto 7; la conversión del compuesto 13 en el compuesto 14; la conversión del compuesto 17 en el compuesto 18. En la mayoría de realizaciones se prefiere además que en el compuesto (2aa) y (4aa) R2 sea acilo, acetilo o isobutirilo, R3 sea hidrógeno, acilo, acetilo o isobutirilo, R4 sea hidrógeno, acilo o isobutirilo, R5 sea hidrógeno, R6 sea 3-furanilo, R7 sea hidrógeno, R8 sea hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 sea metilo, R13 sea metilo y R14 sea metilo. Sin embargo, los sustituyentes en (2aa) y (4aa) pueden ser individualmente cualquier de los definidos en las reivindicaciones adjuntas.

Las condiciones para formar (4) y (4aa) a partir de, respectivamente, un compuesto (2a) o (2aa) según, respectivamente el esquema (I) y (Ia), necesitaban ser sorprendentemente distintas; sólo un determinado intervalo de razones molares de MeNHOMe·HCl, Me<sub>3</sub>Al y precursor (2a) o (2aa), así como sólo la temperatura de reacción apropiada y sólo una estrecha de ventana de tiempo antes de la extinción, formaron el producto deseado (4) o (4aa). Esto se hace evidente estudiando las condiciones exploradas en los ejemplos 1 y 3 para la conversión del compuesto 6 en el compuesto 7 y la conversión del compuesto 17 en el compuesto 18; las condiciones muy específicas detalladas en los ejemplos 1 y 3 requeridas para proporcionar el compuesto (4)/(4aa) comprenden por consiguiente una realización extremadamente importante de la invención, proporcionada por esta patente. Sorprendentemente, sin embargo, el uso de otros reactivos muy similares en vez de Me<sub>3</sub>Al junto con MeNHOMe·HCl, tal como trietilaluminio (Et<sub>3</sub>Al), cloruro de dimetilaluminio (Me<sub>2</sub>AlCl) o incluso cloruro de isopropilmagnesio (iPrMgCl) (que se conoce bien a partir de la técnica anterior que pueden utilizarse con MeNHOMe·HCl para la formación de amida de Weinreb en otros casos) fallaron en la formación de la amida de Weinreb deseada y estos reactivos que fallaron (es decir Et<sub>3</sub>Al, Me<sub>2</sub>AlCl, iPrMgCl) se excluyen por tanto en la mayoría de realizaciones específicas de la invención de la lista de "aditivo" según las memorias descriptivas anteriores para proporcionar el procedimiento (I) y (Ia). Además un tiempo demasiado corto y un tiempo demasiado largo no lograron proporcionar la amida de Weinreb deseada, así como sólo una determinada razón molar de MeNHOMe·HCl:Me<sub>3</sub>Al proporcionó la amida de Weinreb deseada; por tanto todo esto muestra las condiciones extremadamente distintas requeridas para proporcionar el procedimiento (I) y (Ia), las condiciones que se definen anteriormente, en los ejemplos y reivindicaciones adjuntas.

En un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento según la reivindicación 9 para obtener una estructura adicional (3) a partir de la estructura más específica (4) [así como a partir de la estructura incluso más específica (4aa), e incluso a partir de (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh), e incluso a partir de la estructura (3) (para las estructuras véase a continuación)] [dichos compuestos que pueden haberse obtenido mediante uno cualquiera de los procedimientos (I) y (Ia), o mediante otros medios] sometiendo el compuesto de estructura (4) [y en el presente documento se enumeran otras variaciones de (3)] a una reacción química, tal como derivatización, oxidación, catálisis, descomposición, reemplazo, sustitución, adición, eliminación, reordenamiento, hidrólisis, acilación, alquilación, reducción, halogenación, hidrogenación, condensación, reacción bioquímica, tal como resultará evidente para cualquier experto en la técnica (es decir, sometiendo el compuesto (4) [(3)] a reactivos bien conocidos en la técnica, por ejemplo usando reactivo de acilación, reactivo oxidante, reactivo reductor, reactivo de condensación, reactivo de acoplamiento, agente de halogenación, reactivo protector, reactivos descritos en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009), condiciones ácidas, condiciones alcalinas, condiciones oxidantes, condiciones reductoras; realizaciones específicas de este aspecto de la divulgación se proporcionan en los ejemplos 1 a 3, que se representa mediante la conversión del compuesto 7 en el compuesto 8 mediante derivatización usando reactivo protector; conversión del compuesto 14 en el compuesto 15 mediante oxidación usando reactivo oxidante; conversión del compuesto 18 en el compuesto 19 mediante oxidación usando reactivo oxidante; conversión del compuesto 7 en el compuesto 14 mediante acilación usando reactivo de acilación.

En una realización muy específica del aspecto de la invención del párrafo anterior, la invención proporciona el

procedimiento del esquema (IV) comprende la oxidación regioselectiva de la estructura (4bb) [que es una estructura más específica de la estructura (3)] para proporcionar otra estructura (4cc) [que también es una estructura más específica de (3)], sometiendo el compuesto de estructura (4bb) a condición/condiciones oxidante(s), preferiblemente usando reactivo oxidante, tal como usando cualquier reactivo oxidante y/o condición descrita en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009, preferiblemente seleccionándose el reactivo oxidante de la lista de peryodinano de Dess-Martin o MnO<sub>2</sub>, siendo el peryodinano de Dess-Martin el más preferido, siendo la reacción general según el esquema (IV):



en las que R1 es preferiblemente 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es preferiblemente acilo, acetilo o isobutirilo, R3 es preferiblemente hidrógeno, acetilo o isobutirilo, R5 es preferiblemente hidrógeno, R6 es preferiblemente 3-furanilo, R7 es preferiblemente hidrógeno, R8 es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 es preferiblemente metilo, R13 es preferiblemente metilo y R14 es preferiblemente metilo. Sin embargo, los sustituyentes en (4bb) y (4cc) pueden ser individualmente cualquiera de los definidos en las reivindicaciones adjuntas, incluyendo con o sin los anillos indicados mediante líneas discontinuas, también. La oxidación regioselectiva en (IV), que afecta sólo al grupo hidroxilo en el carbono 17 pero no al grupo hidroxilo en el carbono 30, puede lograrse usando las condiciones específicas descritas en el ejemplo 2 y 3 para la conversión del compuesto 14 en el 15, y 18 en el 19, pero no se limita a estas condiciones; más bien pueden utilizarse cualquier tipo de método para la oxidación; métodos de oxidación que se conocen bien en la técnica (véase por ejemplo Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009). Esto es debido a que la quimioselectividad se proporciona mediante las propiedades intrínsecas de (4bb), de una manera que no era previsible mediante la técnica anterior, pero que se proporciona en el presente documento como descubrimiento; siendo este descubrimiento altamente útil para proporcionar los compuestos más deseados de la invención en los que la función hidroxilo en el carbono 17 del compuesto de la invención se ha convertido en un grupo ceto.

Por tanto, por consiguiente, en el procedimiento según el esquema (IV) se proporciona la oxidación selectiva en el grupo hidroxilo en el carbono 17 mediante el procedimiento de la invención, mientras que el grupo hidroxilo en el carbono 30 no se ve afectado [numeración de átomos tal como en la estructura (2b)], que puede proporcionarse preferiblemente mediante el uso de peryodinano de Dess-Martin, aunque también pueden usarse otros métodos para la oxidación. Esta característica de la invención se demuestra en los ejemplos 2 y 3 mediante la oxidación regioselectiva del compuesto 14 en el compuesto 15, así como la oxidación regioselectiva del compuesto 18 en el compuesto 19. De hecho fue un hallazgo sorprendente no previsible por ningún conocimiento químico anterior que la oxidación procediera de esta manera regioselectiva, y es una característica importante proporcionada por esta invención para proceder a partir de una estructura (4) [lo más específicamente (4bb)] a la formación de compuestos de estructura (5) (véase a continuación) en los que (5) R12 es oxo, tal como para proporcionar el compuesto 21 (R306), R306AB, R306BA, R306C, R306E, R306D, R306F, el compuesto 16 (SAE6) y el compuesto 20 (SAE5), los procedimientos para los que se dan a conocer en el presente documento (es decir, procedimientos del esquema III, IIIa y IIIb) que están entre las realizaciones más deseadas de la invención.

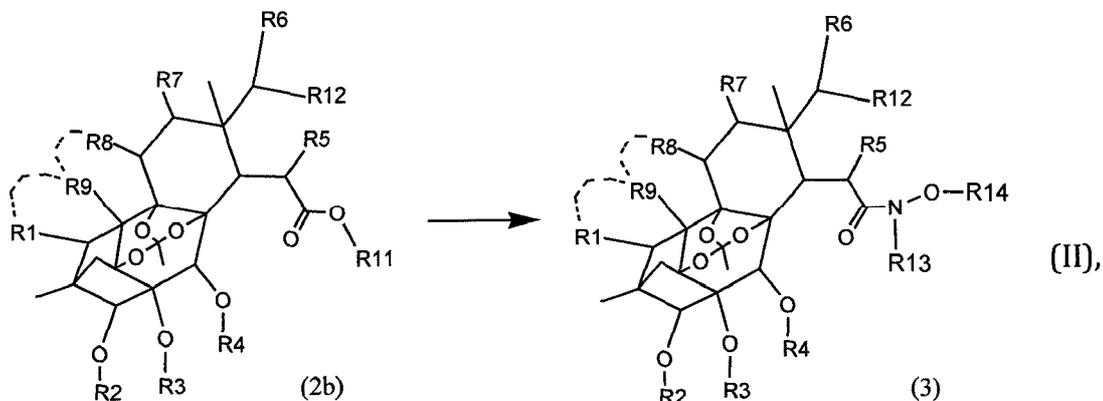
Es necesario proteger el grupo hidroxilo en el carbono 3 de un compuesto (4bb) con un grupo protector o incluso más preferiblemente acilarse para proporcionar la estructura (4cc) cuando se proporciona el procedimiento según el esquema (IV) de la invención; en el caso de que R2 sea hidrógeno en (4bb), la oxidación se produce en el grupo hidroxilo en el carbono 3, lo que da como resultado que el esqueleto de fragmalina se destruye mediante la oxidación. (Esto se observó por ejemplo en la oxidación del compuesto 7 del ejemplo 1 usando óxido de manganeso (MnO<sub>2</sub>) a t.a. durante 4 h en acetonitrilo). Por tanto, por consiguiente, para la realización específica de la invención proporcionada por el esquema (IV) (o por ese motivo el caso de que cualquier compuesto de estructura (3) en el que R12 es hidroxilo se someta a oxidación para oxidar el grupo hidroxilo en el carbono 17) se prefiere que R2 sea un grupo protector o un grupo acilo; se prefiere que R2 sea acilo, acetilo o isobutirilo, siendo isobutirilo el más preferido. Se prefiere además que el grupo protector se introduzca (o que esté presente) ya en la fase anterior a la formación de la amida de Weinreb; es decir que esté en o que se introduzca en el compuesto (2a) o (2aa) [o incluso en/dentro de (2b) o (2bb) cuando se usa el procedimiento según el esquema (II) o (IIa) a continuación], antes de la formación de amida de Weinreb (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh). Esto es debido a que tratar de introducir el grupo acilo o el grupo protector en las últimas amidas de Weinreb da como resultado bajos rendimientos

con la formación de muchos subproductos. [Véase el ejemplo 2 en el que la ruta preferida es la conversión de 6 en 13 seguida por la conversión de 13 en 14 (siendo el rendimiento total de 6 en 14 de aproximadamente el 22%), que se compara con la ruta menos preferida que primero convierte 6 en 7 (ejemplo 1), seguido por la conversión de 7 en 14 (ejemplo 2) (siendo el rendimiento total de 6 en 14 de sólo aproximadamente el 10%); véase también el ejemplo 3 en el que la ruta preferida es la conversión de 6 en 17 seguida por la conversión de 17 en 18 (siendo el rendimiento total de 6 en 18 de aproximadamente el 34%, que se compara con la ruta menos preferida de conversión de 6 en 7 (ejemplo 1) seguida por la conversión de 7 en 18 (ejemplo 3); dando la última un rendimiento total insignificante para la conversión de 6 en 18 debido a la formación de muchos subproductos durante la conversión de 7 en 18)]. Por tanto, por consiguiente, la divulgación incorpora opcionalmente en los otros procedimientos descritos en esta patente como un aspecto muy importante el procedimiento P1 en el que un primer compuesto según la estructura (2a), en la que R2 es preferiblemente hidrógeno (siendo otros sustituyentes tal como se describen a continuación en esta sección DIVULGACIÓN), se hace reaccionar con un reactivo acilante o un reactivo protector para formar un segundo compuesto con la estructura (2a) en la que el grupo hidroxilo en el carbono 3 se protege preferiblemente con un grupo acilo o un grupo protector; por tanto también por consiguiente la divulgación incorpora opcionalmente en los otros procedimientos descritos en esta patente como un aspecto muy importante el procedimiento P2 en el que un primer compuesto según la estructura (2b), en la que R2 es preferiblemente hidrógeno (siendo otros sustituyentes tal como se describen a continuación en esta sección DIVULGACIÓN), se hace reaccionar con un reactivo acilante o un reactivo protector para formar un segundo compuesto con la estructura (2b) en la que el grupo hidroxilo en el carbono 3 se protege preferiblemente con un grupo acilo o un grupo protector; por tanto también por consiguiente la divulgación incorpora opcionalmente en los otros procedimientos descritos en esta patente como un aspecto muy importante el procedimiento P3 en el que un primer compuesto según la estructura (3), en la que R2 es preferiblemente hidrógeno (siendo otros sustituyentes tal como se describen a continuación en esta sección DIVULGACIÓN), se hace reaccionar con un reactivo acilante o un reactivo protector para formar un segundo compuesto con la estructura (3) en la que el grupo hidroxilo en el carbono 3 se protege preferiblemente con un grupo acilo o un grupo protector; métodos para la acilación y/o la introducción de grupos protectores que van a usarse en el procedimiento P1 a P3 que se conocen bien en la técnica (Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009). En particular en el procedimiento P1, P2 y P3 en los que se usa un reactivo acilante, el compuesto con la estructura respectiva (2a), (2b) y (3) se hace reaccionar preferiblemente con un reactivo acilante seleccionado de la lista de anhídrido de ácido, cloruro de ácido, anhídrido acético, cloruro de acetilo, cloruro de propionilo, anhídrido propiónico, anhídrido butírico, cloruro butírico, anhídrido isobutírico, cloruro isobutírico, cloruro de benzoilo, cloruro de pivaloilo, anhídrido piválico. Para el procedimiento P1, P2 y P3 en los que se usa un reactivo protector, el compuesto con la estructura respectiva (2a), (2b) y (3) se hace reaccionar preferiblemente con un reactivo protector seleccionado de la lista de cloroalquil éter, clorometil éter, bencil clorometil éter, clorometil metil éter, bisclorometil éter,  $\beta$ -metoxietoximetil éter, terc-butil clorometil éter, metoxietil clorometil éter, diclorometil metil éter, Fmoc-Lys(4-metoxitritil)-OH, cloruro de 4-metoxitritilo, 4-metoxitriifenilclorometano, cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo, cloruro de trimetilsililo, bis(trimetilsilil)acetamida, cloruro de terc-butildimetilsililo, agente de tri-iso-propilsililoximetilación, triisopropilsilil éteres, cloruro de trietilsililo, tetrahidropirano, imidato, tricloroacetimidato de bencilo, bromuro de bencilo, reactivos protectores mencionados en Kocienski, P. J. Protecting Groups, 3<sup>a</sup> ed.; Georg Thieme Verlag: Nueva York, 2005 y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>a</sup> ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1991. Además, por el objeto de la presente patente cualquiera de los procedimientos P1 a P3 puede incorporarse en cualquier otro de los procedimientos de esta patente (cuando sea apropiado desde un punto de vista químico) para introducir un grupo acilo o un grupo protector en un grupo hidroxilo en uno cualquiera de los carbonos 2, 3, 17 y 30 del compuesto con estructura (2a), (2b) o (3) introduciendo en el procedimiento de P1 a P3 como primer compuesto el respectivo compuesto (2a), (2b) o (3) en el que uno, dos, tres o cuatro de los carbonos 2, 3, 17 y 30 se sustituyen con un grupo hidroxilo. Mientras que los procedimientos P1 y P2 se prefieren sobre el procedimiento P3, el procedimiento P1 es el más preferido para la incorporación opcional en cualquiera de los otros procedimientos de la presente divulgación.

En un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 2 según el esquema (II) que comprende la reacción de un compuesto según la estructura (2b) tal como se define en la reivindicación 2 con reactivo(s) amidolítico(s), preferiblemente en condiciones alcalinas, seleccionándose preferiblemente el/los reactivo(s) amidolítico(s) de la lista de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (MeNHOMe·HCl), clorhidrato de N-metil-O-terc-butilhidroxilamina, N-alquil-O-alquilhidroxilamina, siendo MeNHOMe·HCl el más preferido, preferiblemente en presencia de un reactivo adicional opcional ("aditivo") tal como (pero sin limitarse a) los seleccionados de la lista de catalizador, catalizador de metal, catalizador de metal alcalino; seleccionándose el aditivo más específicamente de manera preferible del grupo de trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al), Me<sub>2</sub>AlCl, Et<sub>3</sub>Al, NaH, n-BuLi, MeMgBr, MgBr, Li, LiAlH<sub>4</sub>, n-BuMgCl o DIBAL-H, siendo trimetilaluminio el más preferido, oscilando preferiblemente la razón molar de [(2b)]:[reactivo amidolítico]:[aditivo] entre [0,1 y 10 equivalentes para (2b)]:[1 y 100 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[2 y 200 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,2 y 5 equivalentes para (2b)]:[2 y 50 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[4 y 100 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,4 y 2,5 equivalentes para (2b)]:[4 y 25 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[8 y 50 equivalentes para el aditivo], oscilando lo más preferiblemente entre [0,8 y 1,25 equivalentes para (2b)]:[8 y 12,5 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[16 y 25 equivalentes para el aditivo], usando preferiblemente una temperatura que oscila entre -10°C y 100°C, más preferiblemente que oscila entre 0°C y 80°C, más preferiblemente que oscila entre 10°C y 60°C, más preferiblemente que oscila entre 15°C y 40°C, y lo más preferiblemente que oscila entre 18°C y 25°C, usando preferiblemente un tiempo de reacción que

oscila entre 10 minutos y 72 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 24 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 6 horas, más preferiblemente que oscila entre 20 minutos y 2 horas, y lo más preferiblemente que oscila entre 30 minutos y una hora, para obtener el compuesto según la estructura (3), tal como se muestra en el esquema (II):

5

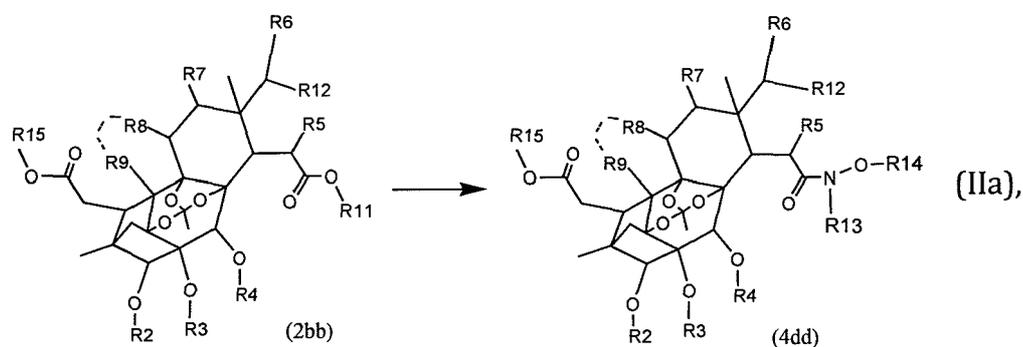


que proporciona la formación de amida de Weinreb en el carbono 16.

Además, en un sentido más específico, la invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 2 según el esquema (IIa) en el que una formación quimioselectiva de amidas de Weinreb en el carbono 16 de un compuesto más específico (2bb) de (2b), que forma la amida de Weinreb (4dd), mientras que deja el grupo éster en el carbono 7 intacto [para la numeración de átomos véase la estructura (2b) anterior y la estructura de fragmalina a continuación] se proporciona sustituyendo el compuesto (2b) en el procedimiento según el esquema (II) (tal como se detalló anteriormente) por un compuesto con estructura (2bb) para formar la amida de Weinreb (4dd) tal como se muestra en el esquema (IIa):

10

15



En el esquema (II) y (IIa) para el compuesto (2b), (2bb), (3) y (4dd) R1 (cuando está presente) es preferiblemente 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es preferiblemente acilo, acetilo o isobutirilo, R3 es preferiblemente hidrógeno, acilo, acetilo o isobutirilo, R4 es preferiblemente hidrógeno, acilo, acetilo o isobutirilo, R5 es preferiblemente hidrógeno, R6 es preferiblemente 3-furanilo, R7 es preferiblemente hidrógeno, R8 es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 es preferiblemente metilo, R11 es preferiblemente hidrógeno o metilo, R12 es preferiblemente hidroxilo, oxo o acetiloxilo, siendo oxo el más preferido, R13 es preferiblemente metilo, R14 es preferiblemente metilo y R15 es preferiblemente metilo (aunque los sustituyentes pueden ser individualmente uno cualquiera tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas, proporcionándose la reacción preferiblemente mediante el uso de reactivo(s) amidolítico(s); siendo el reactivo amidolítico preferiblemente clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (MeNHOMe·HCl), preferiblemente junto con trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al), en los que en el esquema (II) y (IIa) los sustituyentes y estructuras de anillo opcionales (indicados como líneas discontinuas) son tal como se detallan a continuación en la sección de reivindicaciones. Estas rutas establecen de manera evidente las enseñanzas de esta patente para la conversión del compuesto (2a) en el compuesto (3) y las variaciones de esta reacción enseñadas en el presente documento, incluyendo aprovechar las regio- y quimioselectividades enseñadas por la presente divulgación. Sin embargo, debido a las pequeñas cantidades de (2b) y (2bb) [de hecho todos los materiales vegetales cumplen con la estructura (2bb)] disponibles en plantas, el esquema (II) y (IIa) permiten sólo que se produzcan cantidades menores del compuesto (3) [o (4dd)], en comparación con el uso del esquema (I) o (Ia). Por tanto, los procedimientos del esquema (II) y (IIa) se excluyen específicamente de la mayoría de los procedimientos de la invención (es decir, en particular los que tienen como objetivo un rendimiento alto), así como el uso del compuesto (2b) y (2bb) (en particular cuando se obtienen directamente de una planta) como material de partida para la producción/síntesis de uno cualquiera de (1), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5a) y (5) se excluye por la misma razón. Además, incluso más específicamente, la present patente incluye lo

20

25

30

35

40

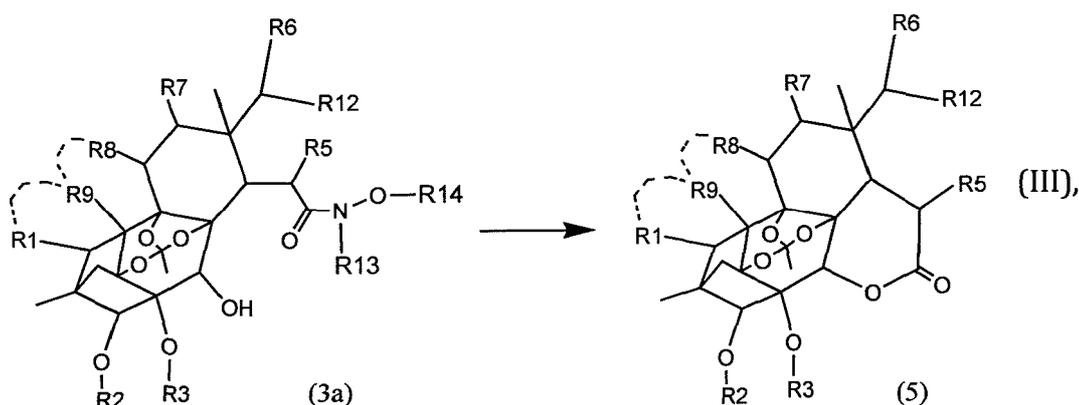
más preferiblemente sólo el procedimiento de la invención que es capaz de proporcionar uno cualquiera de los compuestos de (1), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ff), (4gg), (4hh), (5a) y (5) en un rendimiento que es mayor de 50 g, incluso más preferiblemente mayor de 100 g, e incluso más preferiblemente mayor de 150 g, incluso más preferiblemente mayor de 180 g, incluso más preferiblemente mayor de 250 g, incluso más preferiblemente mayor de 390 g, y lo más preferiblemente mayor de 450 g por tonelada de partida (1000 kg) de material vegetal seco, lo que de hecho sólo es posible cuando se usa (2a) o (2aa) como material de partida, tal como se demuestra en los ejemplos 1 a 3 y 8, y mediante los cálculos proporcionados a continuación, pero no usando un compuesto (2b) o (2bb) como material de partida debido a los bajos contenidos de (2b) y (2bb) en tejidos vegetales.

En la presente patente el procedimiento de esquema (Ia) es el más preferido, seguido por el procedimiento de esquema (I), seguido por el procedimiento de esquema (IIa), seguido por el procedimiento de esquema (II); esto significa que para el fin de esta patente el compuesto de partida con estructura (2aa) es el más preferido, (2a) es algo menos preferido, (2bb) es incluso menos preferido y (2b) es el menos preferido para proporcionar una cualquiera de las amidas de Weinreb (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh).

En aún otro aspecto la invención proporciona un procedimiento según el esquema (III) tal como se define en la reivindicación 3 en la que un compuesto de partida con estructura (3) tal como se define reivindicación 1, en el que R4 en (3) es preferiblemente hidrógeno tal como en el compuesto (3a); [siempre que se use una estructura (3) en el procedimiento según el esquema (III) como compuesto de partida también está prevista la variación (3a), así como cualquiera de las estructuras (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4gg) y (4hh) que son también variaciones de la estructura (3), siempre que sea apropiado desde un punto de vista químico y en el que R4 en (3), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh) es preferiblemente hidrógeno], experimenta lactonización intramolecular para formar un producto con estructura (5) tal como se define en la reivindicación 3 [englobando el compuesto (5) la estructura (5a) y (1), así como estructuras según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996], preferiblemente sometiendo el compuesto (3) [(3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh)] a reactivo(s) comprendido(s) por ácido(s) de Lewis, seleccionándose el/los ácido(s) de Lewis preferiblemente de la lista de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), complejo de trifluoruro de boro y dietilo (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), trietanolato de aluminio (Al(OEt)<sub>3</sub>), trifluorometanosulfonato de cinc (Zn(OTf)<sub>2</sub>), acetato de hierro (II) (Fe(OAc)<sub>2</sub>), acetato de hierro (III) (Fe(OAc)<sub>3</sub>), cloruro de hierro (III) (FeCl<sub>3</sub>), cloruro de cobre (I) (CuCl), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (Cu(OTf)<sub>2</sub>), cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>), metilato de magnesio (Mg(OMe)<sub>2</sub>), trifluorometanosulfonato de magnesio (Mg(OTf)) y otras sales de metal, hidróxidos y alcóxidos relacionados, o sometiendo el compuesto (3) a bases tales como carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), n-butil-litio (n-BuLi), bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS), siendo el reactivo preferido TMSOTf.

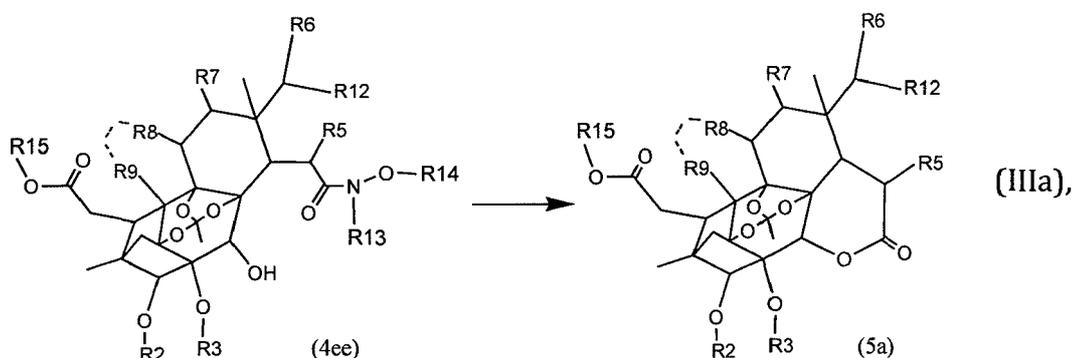
En otra variación la invención proporciona un procedimiento según el esquema (III) tal como se define en la reivindicación 3 en el que un compuesto de partida con estructura (3) tal como se define en la reivindicación 1, en el que R4 en (3) es preferiblemente hidrógeno tal como en el compuesto (3a); [siempre que se use estructura (3) en el procedimiento según el esquema (III) como compuesto de partida también está prevista la variación (3a), así como cualquiera de las estructuras (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff) (4gg) y (4hh), que son también variaciones de la estructura (3), siempre que sea apropiado desde un punto de vista químico y en el que R4 en (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh), es preferiblemente hidrógeno], experimenta lactonización intramolecular para formar un producto con estructura (5) tal como se define en la reivindicación 3 [englobando el compuesto (5) la estructura (5a) y (1), así como estructuras según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996], mediante una primera etapa que comprende someter el compuesto (3) [(3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) o (4hh)] a la reacción de desamidación, preferiblemente mediante el procedimiento de hidrólisis usando condiciones alcalinas, para formar una función carboxílica libre en el carbono 16, preferiblemente proporcionándose la condición alcalina con el uso de KOH o t-BuOK, seguida por una segunda etapa para proporcionar el cierre del anillo intramolecular que forma el ciclo de lactona aplicando métodos bien conocidos en la técnica, preferiblemente la segunda etapa que comprende hacer reaccionar el producto de la primera etapa con un reactivo de condensación para la formación del ciclo de lactona, preferiblemente usando un reactivo de condensación para la formación del ciclo de lactona tal como los descritos en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009, o seleccionándose el reactivo de condensación preferiblemente de la lista de carbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), o aplicando el método de anhídrido mixto (Chen *et al.*, 1987), prefiriéndose el reactivo EDCI.

Los procedimientos según el esquema (III) descritos anteriormente se resumen de la siguiente manera:

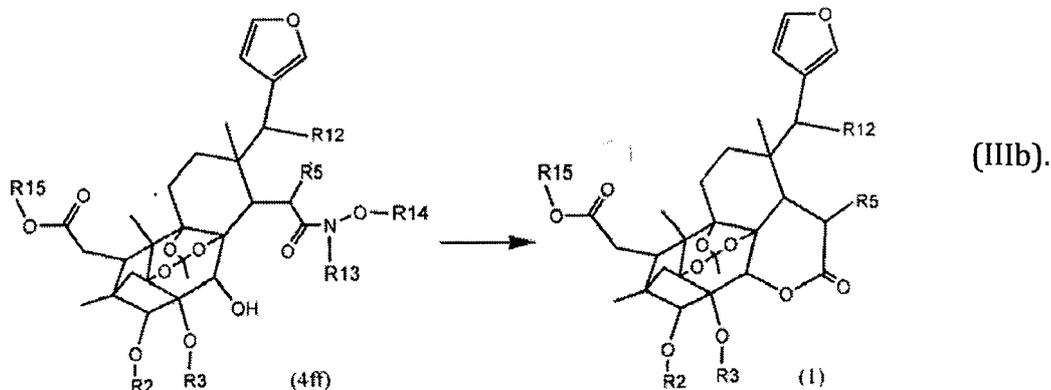


5 en las que el compuesto (3a) [y sus variaciones (3), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh)] se somete a desamidación seguido por el cierre de un anillo con formación de una lactona con estructura (5), en las que en el esquema (III) los sustituyentes y estructuras de anillo opcionales (indicados como líneas discontinuas) son tal como se detallan en la sección de reivindicaciones; realizaciones específicas de este aspecto de la invención se proporcionan en los ejemplos 1 a 3, denominadas como conversión del compuesto 8 en el compuesto 9; conversión del compuesto 15 en el compuesto 16; conversión del compuesto 19 en el compuesto 20. Realizaciones particularmente útiles del esquema (III) son aquellas en las que en (3a) y (5) R1 es 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es acilo, acetilo o isobutirilo, R3 es hidrógeno, acetilo o isobutirilo, R5 es hidrógeno, R6 es 3-furanilo, R7 es hidrógeno, R8 es hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 es metilo, R12 es hidroxilo, oxo o acetiloxilo, R13 es metilo y R14 es metilo. Sin embargo, los sustituyentes en (3a) y (5) pueden ser también individualmente cualquier de los definidos adicionalmente a continuación en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento.

15 Una variación más específica del procedimiento según el esquema (III) se proporciona mediante el procedimiento según el esquema (IIIa):



20 y una variación incluso mucho más específica del esquema (III) se proporciona mediante el esquema (IIIb):



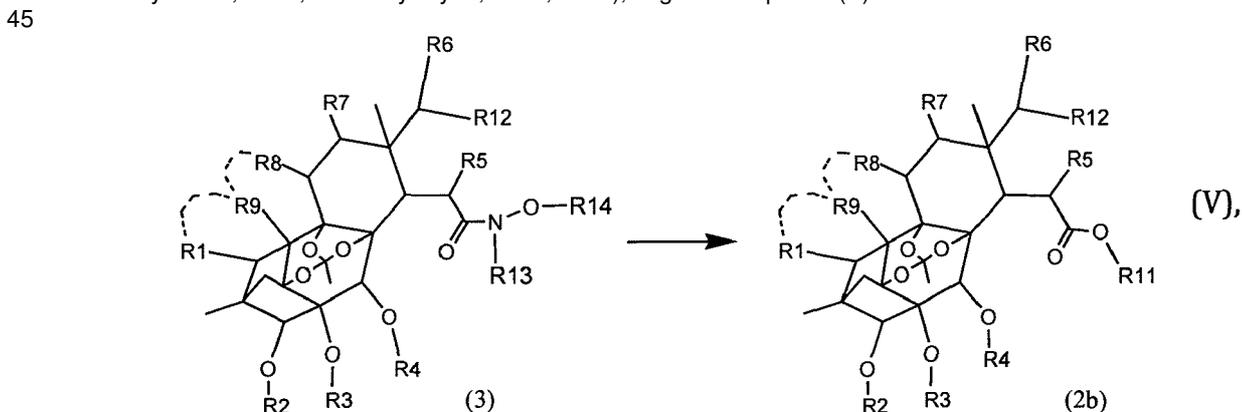
25 Los procedimientos según el esquema (IIIa) y (IIIb) se realizan de una manera idéntica a los procedimientos del esquema (III), sin embargo con la diferencia de que el compuesto de partida (3) [(3a)] usado como compuesto de partida en el procedimiento (III) se intercambia con el compuesto (4ee) o (4ff) [o incluso pueden intercambiarse con los compuestos (4gg) o (4hh) definidos en la sección de reivindicaciones en una variación muy específica, siendo

(4ee) y (4ff) variaciones más específicas de (4ee) y (4ff)] como compuesto de partida en el respectivo procedimiento (IIIa) y (IIIb). Realizaciones particularmente útiles de los procedimientos del esquema (IIIa) y (IIIb) son aquellas en las que en (4ee), (4ff) [o incluso en (4gg) o (4hh)], (1) y (5a) R2 es acilo, acetilo o isobutirilo, R3 es hidrógeno, acilo, acetilo o isobutirilo, R5 es hidrógeno, R6 es 3-furanilo, R7 es hidrógeno, R8 es hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, R9 es metilo, R12 es hidroxilo, oxo o acetiloxilo, R13 es metilo, R14 es metilo y R15 es metilo. Sin embargo, los sustituyentes en (4ee), (4ff), [e incluso (4gg) y (4hh)], (1) y (5a) pueden ser también individualmente cualquiera de los definidos adicionalmente a continuación en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento. [Los compuestos (4ee) y (4ff) e incluso (4gg) y (4hh) pueden obtenerse por supuesto de la variación apropiada de un compuesto (2) o (3) como compuesto de partida mediante el uso de los procedimientos de los esquemas (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), P1 a P3 y combinaciones de los mismos].

El cierre del anillo según el esquema (III), (IIIa) y (IIIb) puede proporcionarse por tanto mediante la hidrólisis de la amida de Weinreb (3) para formar un ácido carboxílico libre en el carbono 16 seguido por el cierre del anillo, por ejemplo usando el reactivo de acoplamiento EDCI (véase el ejemplo 1 para la conversión de 8 en 9 para un ejemplo específico de esta realización de la invención). Sin embargo, el cierre del anillo a lactona también puede realizarse mediante el uso de ácidos de Lewis, preferiblemente mediante el uso de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), tal como se demuestra en el ejemplo 2 para la conversión de 15 en 16, y en el ejemplo 3 para la conversión de 19 en 20. Otros métodos para el cierre del anillo para formar la lactona deseada se conocen bien en la técnica, y también pueden usarse (véanse por ejemplo Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009).

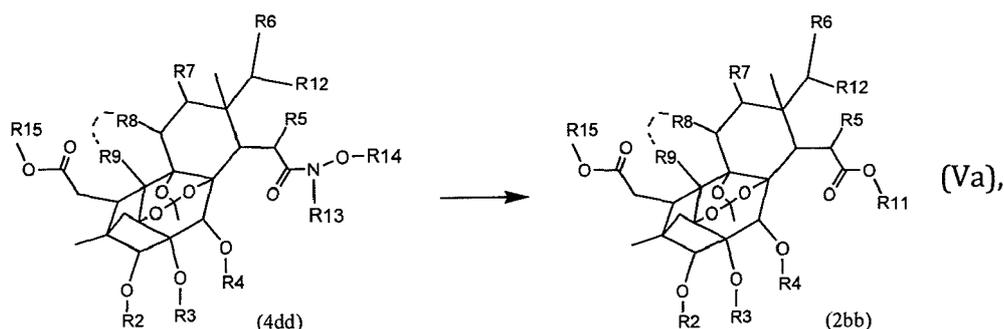
En un aspecto adicional la invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 9 en el que el compuesto (3) se usa para obtener una estructura adicional sometiendo el compuesto (3) a reacción química, siendo la reacción química por ejemplo una cualquiera de (pero sin limitarse a) derivatización, oxidación, catálisis, descomposición, desconexión, reemplazo, sustitución, adición, eliminación, reordenamiento, hidrólisis, acilación, alquilación, reducción, halogenación, hidrogenación, condensación, reacción bioquímica; es decir introduciendo el compuesto (3) [o cualquiera de sus variaciones más específicas (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) o (4hh)] con reactivo químico y/o condición, tal como reactivo oxidante, reactivo reductor, reactivo acilante, reactivo protector, reactivo de condensación, reactivo de acoplamiento, agente de halogenación, reactivo de alquilación, condiciones alcalinas, condiciones ácidas, condiciones oxidantes, condiciones reductoras, tal como resultaría evidente para cualquier experto en la técnica, aplicando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo incluyendo introducir el compuesto (3) con reactivos descritos en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009.

En una realización muy específica del aspecto de la invención del párrafo precedente, la invención proporciona un procedimiento tal como se define en la reivindicación 5 en el que un compuesto de partida con estructura (3) se usa para obtener un compuesto (2b) sometiendo el compuesto (3) a la reacción de desamidación, preferiblemente mediante el procedimiento de hidrólisis usando condiciones alcalinas, proporcionándose preferiblemente las condiciones alcalinas mediante el uso de potasio t-BuOK o KOH, para formar una función carboxilo en la posición 16, formando por tanto un primer compuesto con estructura (2b) en el que R11 es hidrógeno, que puede ir seguido opcionalmente por la alquilación del primer compuesto (2b) en la posición 16 sometiendo el primer compuesto (2b) a un agente de alquilación para formar un segundo compuesto con estructura (2b) en el que R11 es un grupo alquilo, usando reactivos de alquilación bien conocidos en la técnica, seleccionándose el reactivo de alquilación preferiblemente de la lista de alquilo halogenado, yoduro de alquilo, yoduro de metilo, diazometano (para métodos y reactivos adicionales para la amidólisis y alquilación útiles para este aspecto de la invención véanse por ejemplo Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009), según el esquema (V):



así como una realización más específica de este aspecto de la invención es para obtener el compuesto más específico (2bb) a partir del compuesto (4dd) intercambiando el compuesto de partida (3) en el procedimiento del esquema (V) por el compuesto (4dd) según el esquema (Va):

50



en las que en (3) y (2b) del esquema (V) y (4dd) y (2bb) del esquema (Va), R1 (cuando está presente) es preferiblemente 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es preferiblemente 2-metilbutirilo, pentanoilo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, hexanoilo, ciclohexanocarbonilo, siendo 2-metilbutirilo el más preferido, R3 es preferiblemente hidrógeno, acetilo o isobutirilo siendo hidrógeno el más preferido, R4 es preferiblemente hidrógeno, acilo o isobutirilo siendo isobutirilo el más preferido, R5 es preferiblemente hidrógeno, R6 es preferiblemente 3-furanilo, R7 es preferiblemente hidrógeno, R8 es preferiblemente hidrógeno, hidroxilo o acetiloxilo, siendo acetiloxilo el más preferido, R9 es preferiblemente metilo, R11 es preferiblemente hidrógeno o metilo, R12 es preferiblemente hidroxilo, oxo o acetiloxilo siendo oxo el más preferido, R13 es preferiblemente metilo, R14 es preferiblemente metilo y R15 es preferiblemente metilo [aunque los sustituyentes en (3), (2b), (4dd) y (2bb) también pueden ser individualmente cualquiera de los definidos adicionalmente a continuación en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento, preferiblemente mediante hidrólisis (desamidación) de (3) o (4dd) para formar el compuesto (2b) o (2bb) en el que R11 es hidrógeno, que puede ir seguido luego por la sustitución opcional de dicho hidrógeno por otro sustituyente siendo R11 diferente de hidrógeno; por ejemplo mediante alquilación. Por consiguiente, la combinación del esquema (I) o (Ia) con el esquema (V) o (Va) permite que un compuesto (2a) o (2aa) se convierta en un compuesto (2b) o (2bb), lo que es una realización altamente deseada de la invención ya que pueden sintetizarse luego compuestos industrialmente deseados (2b) y (2bb) a partir de compuestos disponibles fácilmente (2a) o (2aa). Muchas realizaciones específicas del esquema (Va) se proporcionan en el ejemplo 8.

En las divulgaciones en el presente documento, las estructuras (1), (2), (2a), (2aa), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5) y (5a) [es decir estructuras (1) a (5)], R1 a R15 representan independientemente, cuando se usan en el presente documento, un sustituyente, conectado mediante un enlace sencillo o doble, que comprende desde uno hasta 40 átomos, y prefiriéndose menos de 30 átomos, y prefiriéndose más menos de 25 átomos, e incluso prefiriéndose más menos de 20 átomos, e incluso prefiriéndose más menos de 18 átomos, e incluso prefiriéndose más menos de 15 átomos, e incluso prefiriéndose más menos de 12 átomos, e incluso prefiriéndose más menos de 9 átomos, e incluso prefiriéndose más menos de 6 átomos, prefiriéndose átomos de hidrógeno, oxígeno, carbono, azufre, nitrógeno, fósforo y de halógeno; en donde los átomos se conectan mediante enlaces sencillos o dobles formando una sola estructura lineal, ramificada y/o cíclica, comprendiendo dicho sustituyente preferiblemente de manera opcional cero átomos pesados, al menos 1 átomo pesado, incluso más preferiblemente al menos 2 átomos pesados, incluso más preferiblemente al menos 3 átomos pesados, incluso más preferiblemente al menos 4 átomos pesados, e incluso más preferiblemente al menos 5 átomos pesados, e incluso más preferiblemente al menos 6 átomos pesados, lo más preferiblemente al menos 9 átomos pesados, y en las que R14 puede acoplarse opcionalmente a una resina a través de un enlace covalente,

y/o

en las estructuras (1) a (5), R1 a R15 representan independientemente hidrógeno, halógeno, oxo (=O),  $-R^{16}$ ,  $-OR^{17}$ ,  $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ ,  $-NR^{20}R^{21}$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-Si(R^{23})_3$ ,  $-OC(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{25}$ ,  $-C(O)R^{26}$ ,  $-C(O)NR^{27}R^{28}$ ,  $-S(O)_2NR^{29}R^{30}$ , arilo o heteroarilo (cuyos grupos arilo y heteroarilo se sustituyen en sí mismos opcionalmente e independientemente con uno o más grupos seleccionados de halógeno y  $R^{31}$ ) y  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  se seleccionan de H, alquilo, cicloalquilo, alquilenilo, arilo o heteroarilo, y en las R14 puede acoplarse opcionalmente a una resina a través de un enlace covalente,

y en las que R1 a R15 son preferible e independientemente entre sí cualquiera de (2-furanil)(acetiloxi)-metilo, (3-furanil)(acetiloxi)-metilo, (4-halogenobenzoil)oxi-2-metilpropilideno, (acetiloxi)-(2-furil)metilo, (acetiloxi)-(3-furil)metilo, (acetiloxi)metilo, 1-acetiloxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-acetiloxi-2-metilpropilideno, 1-halogenoacetiloxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-hidroxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxietilideno, 1-hidroxi-2-metilpropilideno, 1-metoxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-2-metilpropilideno, 1-metil-1-metoxietilo, 1-oxo-2-metoxi-2-oxoetilo, 2-(acetiloxi)-2-(2-furil)etilo, 2-(acetiloxi)-2-(3-furil)etilo, 2-alcoxi-2-oxoetilo, 2-butoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-furanilo, 2-furoilo, 2-hidroxi-2-oxoetilo, 2-hidroxiisobutirilo, 2-isobutoxi-2-oxoetilo, 2-isopropoxi-2-oxoetilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-metil-1-oxo-2-butenilo, 2-metil-2-hidroxibutirilo, 2-metilbutirilo, 2-oxi-2-metil-etilo, 2-propoxi-2-oxoetilo, 2,3-dimetil-2,3-dihidroxibutirilo, 2,3-dimetiloxirano-2-carbonilo, 2,3:4,5-diepoxi-2,3,4,5-tetrahidro-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-acetiloxi-2-oxo-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-3-furanilo, 3-furanilo, 3-furoilo, 3-hidroxi-3-oxopropionilo, acetilo, acetiloxilo, alquilenilo, alquilenilo, alcoxi, alcoxi-oxometilo, alquilo, alquirilo, alquiriloxilo, aliloxilo, arilo, heteroarilo,

5 bencilo, butenilo, butoxilo, butoxi-oxometilo, butirilo, butilo, butirilo, butiriloxilo, dimetoximetilo, etenilo, etoxilo, etoxi-oxometilo, etilo, halógeno, halógeno, halogenoacetilo, halogenoacetiloxilo, halogenoarilo, halogenooxo, halogenobencilo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxio-oxometilo, hidroxialquilo, hidroxibutilo, hidroxietilo, hidroxisobutilo, hidroxispropilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroximetileno, hidroxipropilo, isobutenilo, isobutoxilo, isobutoxi-oxometilo, isobutirilo, isobutiriloxilo, isopropenilo, isopropionilo, isopropioniloxilo, isopropoxilo, isopropoxi-oxometilo, isopropilo, isopropinilo, metoxilo, metoxi-oxometilo, metoximetilo, metilo, metileno, nicotinoílo, oxo, propenilo, propionilo, propioniloxilo, propoxilo, propoxi-oxometilo, propilo, terc-butilo, terc-butil-dimetilsililo, trietilsililo, trifluoroacetilo, viniloxilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, alquilo, bencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, que conectan átomo(s) pesado(s) sustituido(s) con hidrógeno, y en donde R14 puede acoplarse opcionalmente a una resina a través de un enlace covalente,

15 y en las que para R1 un 2-metoxi-2-oxoetilo es el más preferido, y en las que R1 se conecta opcionalmente mediante enlace(s) covalente(s) a R9 para formar anillo(s),

20 y en las que para R2 un hidrógeno, acetilo, propanoílo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo se prefiere más, siendo un acetilo o isobutirilo incluso más preferido, y siendo isobutirilo el más preferido,

25 y en las que para R3 un hidrógeno o acetilo o isobutirilo se prefiere más, siendo un hidrógeno o isobutirilo incluso más preferido, y siendo un hidrógeno el más preferido,

30 y en las que para R4 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo o incluso se prefiere más, y siendo un hidrógeno el más preferido,

35 y en las que para R5 un hidrógeno, isobutirilo o 1-hidroxi-2-metilpropilideno incluso se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido,

40 y en las que para R6 un 3-furanilo, 3-furoílo o (3-furanil)(acetiloxi)-metilo se prefiere más, siendo 3-furanilo el más preferido,

45 y en las que para R7 un hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido,

50 y en las que para R8 un hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que el sustituyente R8 se conecta opcionalmente al sustituyente R9 mediante enlace(s) covalente(s) para formar anillo(s),

55 y en las que para R9 un hidrógeno, metilo y acetiloxilo se prefiere más, siendo un metilo el más preferido, y en las que R9 se conecta opcionalmente a R1 y/o R8 mediante enlaces covalentes para formar anillo(s),

60 y en las que para R10 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido,

65 y en las que para R11 un metilo es el más preferido,

y en las que para R12 un oxo, hidroxilo o acetiloxilo se prefiere más, siendo un oxo el más preferido,

70 y en las que para R13 un metilo es el más preferido,

y en las que para R14 un metilo o terc-butilo se prefiere más, siendo un metilo el más preferido,

y en las que para R15 un alquilo, metilo, o hidrógeno se prefiere más, siendo un metilo el más preferido.

75 En las divulgaciones en el presente documento, las estructuras (1) a (5), R1 a R31 también pueden ser grupos protectores comunes bien conocidos por el experto en la técnica, y descritos en las siguientes referencias: Kocienski, P. J. *Protecting Groups*, 3ª ed.; Georg Thieme Verlag: Nueva York, 2005 y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protective Groups In Organic Synthesis*, 3ª ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 1991. Estas referencias también describen los procedimientos sobre cómo introducir un grupo protector usando reactivos protectores así como retirar grupos protectores, procedimientos que se conocen bien en la técnica, y también se describen en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009.

80 En las divulgaciones en el presente documento, las estructuras (1) a (5), R2 y/o R10 también pueden estar ausentes (es decir, no estando comprendidas por ningún átomo), el oxígeno al cual R2 y/o R10 de lo contrario se habrían conectado para luego unirse al resto de cualquiera de las moléculas (1) a (5) con un doble enlace.

La mayoría de realizaciones prefieren que R1 y R9 no estén conectados entre sí con enlace(s) covalente(s).

La mayoría de realizaciones prefieren que R9 y R8 no estén conectados entre sí con enlace(s) covalente(s).

- 5 Además, se indica que es posible formar un compuesto en el que R2 se conecta a R3 con un enlace covalente para formar un anillo, por ejemplo mediante la unión apropiada de un grupo protector, tal como se conoce bien en la técnica. Por consiguiente, cualquiera de dichos compuestos modificados de uno cualquiera de los compuestos (1) a (5) puede intercambiarse con el respectivo compuesto (1) a (5) para todos los aspectos de la presente divulgación.
- 10 Además, se indica que es posible formar un compuesto en el que R3 se conecta a R4 con un enlace covalente para formar un anillo, por ejemplo mediante la unión apropiada de un grupo protector. Por consiguiente, cualquiera de dichos compuestos modificados de cualquiera de los compuestos (1) a (5) puede intercambiarse con el respectivo compuesto (1) a (5) para la mayoría de los aspectos de la presente divulgación.
- 15 Además, se indica que es posible formar un compuesto en el que R7 se conecta a R8 con un enlace covalente para formar un anillo, por ejemplo mediante la unión apropiada de un grupo protector. Por consiguiente, cualquiera de dichos compuestos modificados de cualquiera de los compuestos (1) a (5) puede intercambiarse con el respectivo compuesto (1) a (5) para todos los aspectos de la presente divulgación.
- 20 Además, se indica que un compuesto de una cualquiera de las estructuras (1) a (5) puede someterse a modificación menor mediante el intercambio de uno, o dos o tres hidrógenos con metilo, hidroxilo, halógeno, halógeno, metoxilo o acetiloxilo, o mediante la retirada de un grupo metilo grupo en el compuesto, intercambiándolo con un hidrógeno. Por consiguiente, cualquiera de dichos compuestos modificados de cualquiera de los compuestos (1) a (5) puede intercambiarse con el respectivo compuesto (1) a (5) para todos los aspectos de la presente divulgación.
- 25 En su parte más central, la invención proporciona el compuesto con estructura (3). Siendo el compuesto (3), por tanto, la realización más preferida de la invención.
- 30 Además, se da a conocer el uso del compuesto (3) [incluyendo (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh)] en un procedimiento para la síntesis de un compuesto derivado de (3) [incluyendo a partir de (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) o (4hh)]. La divulgación proporciona el compuesto (3) [incluyendo (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh)] para su uso en un procedimiento para proporcionar compuestos con estructura (5) [que incluye el procedimiento para proporcionar compuestos con estructura (1), (5a) y el compuesto según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996], siendo los compuestos (5), (5a) y (1), y los de la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996, compuestos altamente deseados debido a su actividad de potenciación sexual.
- 35 Además, se da a conocer un procedimiento para proporcionar el compuesto con estructura (3) a partir del compuesto con estructura (2); es decir o bien el compuesto con estructura (2a) [incluyendo (2aa)] o bien (2b) [incluyendo (2bb)], siendo preferida la estructura (2a), y siendo (2aa) la más preferida.
- 40 Además, se da a conocer un procedimiento para proporcionar un compuesto con estructura (5) [incluyendo el compuesto con estructura (1), (5a) y el compuesto según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996] a partir de un compuesto con estructura (2); es decir o bien un compuesto con estructura (2a) [incluyendo (2aa)] o bien (2b) [incluyendo (2bb)], siendo preferida (2a), y siendo (2aa) la más preferida, formando un compuesto con estructura (3) [incluyendo opcionalmente formar un compuesto con estructura (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) o (4hh)] como producto intermedio.
- 45 Además, se da a conocer un procedimiento para proporcionar un compuesto adicional de estructura (5) [incluyendo el compuesto con estructura (1), (5a) y el compuesto según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996] a partir de un compuesto con estructura (5) [incluyendo el compuesto con estructura (1) y (5a) y el compuesto según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996] que se ha obtenido directamente mediante el procedimiento de la invención, tal como se define en las reivindicaciones. Un ejemplo para esto se proporciona en el ejemplo 3 mediante la conversión de 20 en el compuesto 21, obteniéndose 20 originalmente de fragmalina.
- 50 Además, se da a conocer un procedimiento para proporcionar un compuesto con estructura (2b) o (2bb) a partir de un compuesto con estructura (3) [incluyendo a partir de (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh) o (3a)].
- 55 Además, se da a conocer un procedimiento para proporcionar un compuesto con estructura (2b) [incluyendo (2bb)] a partir de un compuesto con estructura (2a) [incluyendo (2aa)], formando un compuesto con estructura (3) [incluyendo opcionalmente formar un compuesto con estructura (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4aa) o (3a)] como producto intermedio.
- 60 En las estructuras (1) a (5) uno cualquiera de R1 a R31, en particular R14, puede acoplarse a una resina u otro componente de alto peso molecular mediante enlace(s) covalente(s), que puede desearse en particular como parte de la invención en su uso para la síntesis de compuestos que cumplen con las estructuras (1), (2b), (2bb), (3), (3a),
- 65

(4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5a) o (5) o el compuesto según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996.

Además, se dan a conocer amidas de Weinreb con estructura (3) [incluyendo sus variaciones (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh), que en aras de esta patente se incluyen de manera automática en (3) siempre que sea apropiado desde un punto de vista químico]. Estos se han encontrado que son muy útiles para proporcionar el producto deseado con estructura (5) [incluyendo su variación (1) y (5a), que en aras de esta patente se incluyen de manera automática en (5) siempre que sea apropiado desde un punto de vista químico] e incluso la estructura (2b) [incluyendo su variación (2bb), que en aras de esta patente se incluye de manera automática en (2b) cuando sea apropiado desde un punto de vista químico]. La divulgación proporciona, por tanto, la amida de Weinreb (3), independientemente de su modo de preparación. En un procedimiento en el que se usa una amida de Weinreb (3) para formar una estructura (5) o (2b), la amida de Weinreb (3) puede aislarse antes de la inclusión en dicho procedimiento en forma purificada (es decir, siendo "pura"; a saber siendo un compuesto esencialmente puro), o puede existir como producto intermedio en una mezcla (es decir, estando en forma no purificada; a saber siendo "impura"), lo último podría ser el caso si se forma (3) a partir de un precursor capaz de formar amida de Weinreb (3) en una mezcla de reacción sin aislar (3). Las realizaciones preferidas aplican la amida de Weinreb (3) en una forma purificada en un procedimiento de reacción química o para la inducción de agresión por la administración a un animal o incluso a un ser humano en terapia.

La amida de Weinreb (3) en la que R13 y R14 son metilo, puede prepararse a partir del compuesto de partida apropiado mediante procedimientos bien conocidos en la técnica usando reactivos amidolíticos, siendo el reactivo amidolítico preferiblemente MeNHOMe·HCl, tal como se conoce en la técnica, partiendo de, por ejemplo, ácidos carboxílicos (es decir, siendo R11 H en el compuesto (2b)) (por ejemplo, tal como se describe en Niu *et al.*, Organic Letters, 2009, vol. 11, n.º 19, 4474-4477 y en referencias en el mismo), cloruros de ácido [es decir, siendo -O-R11 Cl en el compuesto (2b)] (por ejemplo, tal como se describe en Nahm y Weinreb, Tetrahedron Lett. 1981, vol. 22, n.º 39, 3815-3818; Jaipuri *et al.* Tetrahedron Lett., 2004, 45, 4149-4152), lactonas [es decir, como en el compuesto (2a)] (por ejemplo, tal como se describe en Shimizu *et al.*, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2685-2688; Jaipuri *et al.* Tetrahedron Lett., 2004, 45, 4149-4152 y tal como se describe a continuación), ésteres [por ejemplo, siendo R11 en el compuesto (2b) alquilo, alquilenilo, arilo o heteroarilo, o por ejemplo siendo R11 en el compuesto (2b) tal como se definió para R15 anteriormente] (por ejemplo, tal como se describe en Shimizu *et al.*, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2685-2688; Sha *et al.*, J. Org. Chem. 2002, 67, 831-836; Colobert *et al.* Org Lett. 2002, 4, 1723-1725), amidas [es decir, sustituyéndose -O-R11 en el compuesto (2b) siendo -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>; -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup> tal como se definieron anteriormente] (por ejemplo, tal como se describen en Dineen *et al.*, J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 16406-16409) y anhídridos [es decir, R11 en (2b) siendo -C(O)R<sup>26</sup> tal como se definió anteriormente] (por ejemplo, tal como se describe en Jacobi *et al.*, Tetrahedron Lett., 1984, vol. 25, n.º 42, 4859-4862).

Aunque en la estructura (3) el más preferido es metilo para ambos sustituyentes R13 y R14, la síntesis de amidas de Weinreb con otros sustituyentes se conoce bien en la técnica. Por ejemplo, Chernega *et al.* (Chernega, AN *et al.* Organic Letters, 2009, vol. 11, n.º 15, 3254-3257) describe un procedimiento para la síntesis de amidas de Weinreb (por ejemplo, equivalentes quirales), que puede usarse para sintetizar la estructura (3) en la que R13 es 1-(1'-naftil)etil y R14 es terc-butilo, usando como reactivo amidolítico N-1-(1'-naftil)-etil-O-terc-butilhidroxilamina.

Otro enfoque para la síntesis de amidas de Weinreb se describe en Salvino *et al.* (Salvino, JM *et al.* J. Org Chem., 1999, 64, 1823-1830) que puede usarse para sintetizar la estructura (3) en la que R13 es bencilo, p-clorobencilo o p-bromobencilo y R14 es resina de metil-fenoximetilcopoli-(estireno al 1%-divinilbenceno) (preferiblemente con un tamaño de 100-200 de malla) (es decir, acoplándose R14 del compuesto (3) a un soporte de resina sólido). La síntesis en fase sólida es un método bien conocido en la técnica, que puede usarse en aras de la presente patente.

Aún otro enfoque para la síntesis de amidas de Weinreb se describe en Hirner y Somfai (Hirner, S y Somfai, P, J. Org. Chem., 2009, 74, 7798-7803) que puede usarse para sintetizar la estructura (3) en la que R13 es metilo y R14 es terc-butilo o metilo.

Aún otro enfoque para la síntesis de amidas de Weinreb se describe en Labeeuw *et al.* (Labeeuw, O *et al.* Tetrahedron Lett, 2004, 45, 7107-7110) que puede usarse para sintetizar la estructura (3) en la que R13 es metilo y R14 es terc-butilo.

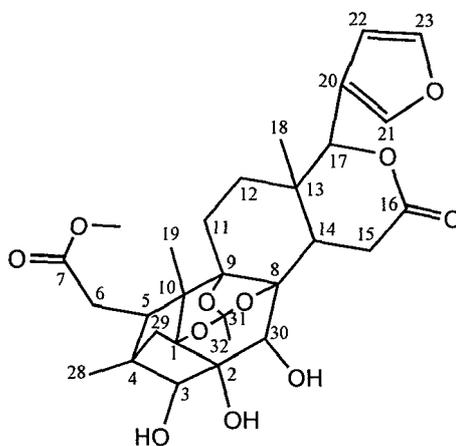
Por supuesto puede sintetizarse, por tanto, la estructura (3) en la que R13 y R14 son cualquier sustituyente adecuado, aunque para la presente invención se prefiere metilo para R13 así como se prefiere metilo para R14.

La amida de Weinreb (3) puede obtenerse usando MeNHOMe·HCl, por ejemplo junto con un aditivo (reactivo adicional) Me<sub>2</sub>AlCl (Shimizu *et al.*, Tetrahedron Lett., 1997, 38, 2685-2688) o trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al); sin embargo MeNHOMe·HCl puede sustituirse con otro reactivo amidolítico, bien conocido en la técnica, tal como por ejemplo clorhidrato de N-metil-O-terc-butilhidroxilamina (Hirner, S y Somfai, P, J. Org. Chem., 2009, 74, 7798-7803; Labeeuw, O *et al.* Tetrahedron Lett, 2004, 45, 7107-7110) o N-1-(1'-naftil)-etil-O-terc-butilhidroxilamina (Chernega, AN *et al.* Organic Letters, 2009, vol. 11, n.º 15, 3254-3257). Además, el aditivo (reactivo adicional) trimetilaluminio (Me<sub>3</sub>Al) es opcional y puede excluirse o sustituirse con otros aditivos (reactivos adicionales) tales como cloruro de

dimetilaluminio ( $\text{AlMe}_2\text{Cl}$ ), hidruro de sodio ( $\text{NaH}$ ), n-butil-litio ( $n\text{-BuLi}$ ), bromuro de metilmagnesio ( $\text{MeMgBr}$ ) o hidruro de diisobutilaluminio ( $\text{DIBALH}$ ) u otros aditivos (reactivos adicionales), en particular los descritos en Labeeuw, O *et al.* *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45, 7107-7110; Shimizu *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 2685-2688; Hirner, S y Somfai, P, *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 7798-7803; Chernega, AN *et al.* *Organic Letters*, 2009, vol. 11, n.º 15, 3254-3257.

Sin embargo, en la realización más preferida según la reivindicación 2, una lactona de estructura (2a) se convierte en la amida de Weinreb (3) usando clorhidrato de O-dimetilhidroxilamina (clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina;  $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$ ), promovida por la presencia de trimetilaluminio ( $\text{Me}_3\text{Al}$ ) como aditivo. Las realizaciones específicas para este procedimiento se proporcionan en los ejemplos 1 a 3. Como ya se ha señalado anteriormente, las condiciones para esta reacción fueron sorprendentemente distintas, excluyendo prácticamente otros métodos para la formación de la amida de Weinreb deseada (3). Además, como ya se señaló anteriormente, la formación de la amida de Weinreb puede proporcionarse de una manera quimioselectiva/regioselectiva que proporciona sólo el ciclo de lactona, pero no éster en el carbono 7, lo que de nuevo excluye prácticamente otros métodos para la formación de la amida de Weinreb.

La realización más altamente preferida según la reivindicación 2, parte de fragmalina, una estructura que cumple con la estructura (2a):



La fragmalina (en el presente documento también denominada compuesto 6) está fácilmente disponible de varias fuentes, como se conoce bien en la técnica, y puede prepararse usando métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo tal como se describe (R.R. Arndt y W.H. Baarsheers, *Tetrahedron*, 1972, 28, 2333-2340; J.D. Connolly *et al.*, *J.C.S. Perkin I*, 1978, 285-288). Los ejemplos específicos de cómo obtener compuestos de estructura (3) a partir de fragmalina usando  $\text{MeNHOMe}\cdot\text{HCl}$  como agente amidolítico se proporcionan en los ejemplos 1 a 3 (es decir, para obtener los compuestos 7, 8, 14, 15, 18 y 19).

Sin embargo, cualquier otro compuesto similar a fragmalina con estructura (2a) o (2b) puede usarse como punto de partida para el procedimiento que incluye (pero no se limita a) xilocensina E, xilocarpina I, kotschyinas, fragmalinas, swietenialidas, leandrianinas, neobeguinas, pseudrelonas, busseínas, chukrasinas, tabulalidas, swietenitinas, compuestos con números de registro CAS (Chemical Abstracts Service) 1299464-67-7, 1267877-55-3, 1248571-24-5, 1219132-70-3, 1214981-83-5, 1214976-20-1, 1186131-42-9, 1126643-44-4, 1126643-43-3, 1126643-42-2, 1053209-52-1, 1045017-87-5, 1038746-45-0, 952615-91-7, 910578-31-3, 803723-28-6, 803723-27-5, 561307-83-3, 260794-07-8, 116408-24-3, 115391-10-1, 115367-50-5, 98401-23-1, 98379-64-7, 98379-62-5, 98379-61-4, 98379-60-3, 98379-59-0, 98379-58-9, 98379-57-8, 96386-37-7, 90955-39-8, 90931-03-6, 90931-02-5, 90931-01-4, 90931-00-3, 90930-99-7, 90930-98-6, 90930-97-5, 90930-96-4, 90930-95-3, 81584-75-0, 67931-05-9, 67931-04-8, 67904-58-9, 67904-57-8, 67904-56-7, 67904-55-6, 67904-54-5, 67904-53-4, 67895-40-3, 67895-39-0, 67895-38-9, 66939-94-4, 66901-32-4, 66901-31-3, 66901-30-2, 66884-81-9, 66884-80-8, 66884-79-5, 66884-78-4, 66884-77-3, 66495-42-9, 66451-22-7, 52724-62-6, 52681-81-9, 41508-26-3, 41060-14-4, 41060-13-3, 40185-37-3, 40185-36-2, 40185-34-0, 40185-33-9, 38575-45-0, 37832-02-3, 37665-93-3, 37665-92-2, 37665-91-1, 37665-90-0, 35183-64-3, 35055-81-3, 939775-81-2, 1173892-10-8, 1173892-09-5, 1173892-08-4, 1173892-07-3, 1173892-06-2, 1173892-05-1, 1173892-04-0, 1173892-03-9, 1169770-19-7, 1169770-18-6, 1169770-17-5, 1159493-38-5, 1159493-37-4, 1159493-36-3, 1159493-35-2, 1159493-34-1, 1159493-33-0, 1088920-97-1, 1088920-95-9, 1088920-93-7, 1088920-91-5, 1088920-89-1, 1088920-87-9, 1088920-85-7, 1088920-83-5, 1088920-81-3, 1088920-69-7, 1088920-67-5, 1088920-65-3, 1088920-63-1, 1088920-61-9, 1088920-59-5, 1088920-57-3, 1088920-55-1, 1088920-53-9, 1088920-51-7, 1088920-49-3, 1088920-47-1, 1088920-44-8, 1088920-42-6, 629654-42-8, 629654-41-7, 926896-45-9, y cualquier otro compuesto que sea miembro de la estructura general (2a) o (2b) tal como el que se obtiene mediante síntesis, por ejemplo aplicando procedimientos en las líneas descritas por Lebold *et al.*, 2012. En aras de la presente patente, se prefiere una estructura (2a) o (2aa) sobre una estructura (2b) o (2bb) como material de partida para la síntesis de la estructura (3). La más preferida es una estructura (2aa).

El procedimiento (III) tal como se define en la reivindicación 3 [incluyendo para todos los aspectos de esta invención las variaciones más específicas (IIIa) y (IIIb)] proporciona lactonización intramolecular, para lo cual en una realización altamente preferida de la invención la amida de Weinreb de estructura (3) se convierte en una lactona con estructura (5) tal como se muestra en el esquema (III) mediante la reacción de desamidación (es decir, hidrólisis usando condiciones básicas) seguida por el cierre del anillo intramolecular que forma la lactona mediante métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, usando reactivo de condensación para la formación de ciclo de lactona tal como 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), o método de anhídrido mixto (Chen *et al.*, 1987), siendo preferida EDCI. Un ejemplo para este aspecto de la invención es la conversión del compuesto 8 en el compuesto 9 tal como se describe en el ejemplo 1; véase en particular el esquema 1 del ejemplo 1.

Otra realización específica del procedimiento (III) tal como se define en la reivindicación 3 comprende la transformación de la amida de Weinreb la lactona usando ácido de Lewis, por ejemplo mediante el uso de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), complejo de trifluoruro de boro y dietilo (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), trietanolato de aluminio (Al(OEt)<sub>3</sub>), trifluorometanosulfonato de cinc (Zn(OTf)<sub>2</sub>), acetato de hierro (II) (Fe(OAc)<sub>2</sub>), acetato de hierro (III) (Fe(OAc)<sub>3</sub>), cloruro de hierro (III) (FeCl<sub>3</sub>), cloruro de cobre (I) (CuCl), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (Cu(OTf)<sub>2</sub>), cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>), metilato de magnesio (Mg(OMe)<sub>2</sub>), trifluorometanosulfonato de magnesio (Mg(OTf)) y sales de metal, hidróxidos y alcóxidos relacionados. La lactonización puede proporcionarse usando bases tales como carbonato de potasio (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), carbonato de cesio (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), n-butil-litio (n-BuLi), bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS), como resultará evidente para cualquier experto en la técnica; siendo trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf) el reactivo preferido. Las realizaciones específicas de este aspecto de la invención se muestran mediante la conversión del compuesto 15 en el compuesto 16 en el ejemplo 2, y la conversión del compuesto 19 en el compuesto 20 en el ejemplo 3.

En el caso del uso de un compuesto (2a) o (2b) en el que R2 es H (hidrógeno) como un material de partida para la síntesis de compuestos (3) [seguido de manera eventual por la síntesis de un compuesto (5)] una vía preferida para la síntesis comienza protegiendo el grupo hidroxilo en el carbono 3 en el compuesto (2a) o (2b) [marcándose la numeración de carbonos en la estructura (2a) y (2b) anterior] mediante un grupo protector o mediante acilación, para proporcionar protección (por ejemplo, en particular en el caso que una etapa posterior implique oxidación), que luego es seguida por la formación de amida de Weinreb según los esquemas (I), (Ia), (II) o (IIa), que es seguida posteriormente por el cierre del anillo según el esquema (III), (IIIa) o (IIIb). De hecho se encontró que el grupo hidroxilo en el carbono 3 [es decir el caso de que R2 es H en un compuesto (2) o (3)] era sensible a la oxidación (por ejemplo, cuando se usa peryodinato de Dess-Martin para la oxidación, tal como se describe en el ejemplo 2 para la oxidación del compuesto 14 en el compuesto 15), de modo que en la forma no protectora para el grupo hidroxilo en el carbono 3 de un compuesto (2) o (3) la oxidación dio como resultado la destrucción del esqueleto de la fragmalina para dar estructuras no deseadas. Los ejemplos específicos para proporcionar protección de un grupo hidroxilo en esta posición 3 son las acilaciones proporcionadas en los ejemplos 2 y 3 en las conversiones del compuesto 6 en el compuesto 13, y del compuesto 6 en el compuesto 17.

En el caso del uso de un compuesto (2a) o (2b), en el que ambos R2 y R4 son H (hidrógeno), como material de partida para la síntesis de un compuesto (5) a través de un compuesto (3), una etapa de la invención clave proporcionada por la presente patente es la protección regioselectiva del grupo hidroxilo secundario en el carbono 3 en un compuesto (2a) o (2b) para proporcionar un compuesto adicional (2a) o (2b), mientras que se deja sin tocar el grupo hidroxilo secundario en el carbono 30 en un compuesto (2a) o (2b). Esta etapa clave se demostró en los ejemplos 2 y 3 mediante las acilaciones selectivas del compuesto 6 en el carbono 3 para proporcionar el compuesto 13 o el compuesto 17. Esto es una etapa de la invención clave, ya que posteriormente permite al compuesto protegido así obtenido (2) convertirse en el compuesto deseado (5) a través del compuesto intermedio (3) mediante el cierre del anillo para formar el anillo de lactona del compuesto (5). Las condiciones adecuadas para la protección selectiva de un grupo hidroxilo libre en la posición 3 en un compuesto (2a) o (2b) son evidentes a partir de los ejemplos 2 y 3, pero no se limitan a esas condiciones; pueden usarse otras condiciones bien conocidas en la técnica para la introducción de grupo protector o acilación (por ejemplo, las descritas en Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009); esto es debido sobre todo a que la regioselectividad se proporciona de una manera sorprendente mediante las propiedades intrínsecas del compuesto (2) o (3) (es decir, no mediante el método particular aplicado), de una manera que no era previsible por la técnica anterior (es decir, en el presente documento se proporciona como un descubrimiento), y es por tanto una etapa de la invención importante en la conversión global de un compuesto (2a) o (2b) en un compuesto (5) a través del producto intermedio (3).

Se prefiere introducir un grupo protector o acilación en el carbono 3 en el compuesto (2a) o (2b) antes de la formación del compuesto (3), sobre introducir el grupo protector o realizar la acilación en un compuesto (3). Esto es debido a que intentos para proteger el grupo hidroxilo libre en el carbono 3 del compuesto 7 en el ejemplo 3 mediante isobutililación para proporcionar el compuesto 18 dieron como resultado un bajo rendimiento con formación de muchos subproductos.

Una etapa de la invención importante adicional es el método para la oxidación selectiva o la protección del grupo

5 hidroxilo en el carbono 17 en un compuesto (3) en el que R12 es hidroxilo, sobre un grupo hidroxilo libre en el  
carbono 30, cuando R4 en el compuesto (3) es hidrógeno [siendo las numeraciones de átomos del esqueleto de la  
6 fragmalina en (3) idénticas en (2a)], tal como se ejemplifica en el ejemplo 2 y 3 mediante la oxidación selectiva del  
grupo hidroxilo en el carbono 17 a ceto, mientras se deja sin tocar el grupo hidroxilo en el carbono 30 en la  
conversión del compuesto 14 en el compuesto 15, y en la conversión del compuesto 18 en el compuesto 19, así  
como en la protección regioselectiva del grupo hidroxilo en el carbono 17 sobre el grupo hidroxilo en el carbono 30  
7 en la conversión del compuesto 7 en el compuesto 8 del ejemplo 1. De hecho esto es una etapa de la invención  
clave en la presente patente ya que hace posible proporcionar un compuesto adicional (5) mediante la lactonización  
intramolecular en el que R12 es oxo, que da como resultado un compuesto altamente deseado para el tratamiento  
10 de disfunción sexual como es evidente a partir del documento WO 2008/145996. Podrá observarse que para el caso  
de que ambos carbonos 17 y 30 se sustituyan con grupos hidroxilo no protegidos, el anillo de lactona se cierra en el  
carbono 17 no deseado durante el procedimiento de lactonización, en lugar de en el carbono 30 deseado. Esto, por  
tanto, muestra de nuevo que la oxidación selectiva o protección de un grupo hidroxilo en el carbono 17 es una etapa  
15 de la invención clave en la presente patente. Deberá indicarse además que la oxidación regioselectiva de la función  
hidroxilo en el carbono 17 sobre la hidroxifunción en el carbono 30 no se limita a las condiciones proporcionadas en  
los ejemplos 2 y 3; otros procedimientos para la oxidación, bien conocidos en la técnica, pueden usarse también (por  
ejemplo los descritos por Smith y Smith, 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009). Esto es debido a que la  
regioselectividad se proporciona de una manera sorprendente por las propiedades intrínsecas del compuesto (3) de  
20 una manera que no era previsible por la técnica anterior, pero no por el reactivo o procedimiento específico usado  
para la oxidación, que esta patente proporciona como un descubrimiento.

Los ejemplos específicos para la ruta de síntesis más preferida, cuando se parte de un compuesto de fragmalina se  
proporcionan en los ejemplos 2 y 3, en los que el grupo hidroxilo en el carbono 3 de fragmalina se acila en primer  
25 lugar de manera selectiva para proporcionar protección; comenzando la acilación en la fragmalina para proporcionar  
el rendimiento más alto. Luego se convierte el compuesto en una amida de Weinreb usando un ácido de Lewis, que  
proporciona un compuesto con un grupo hidroxilo en el carbono 17 (compárense los compuestos 14 y 18). Luego se  
oxida de manera selectiva este compuesto en el grupo hidroxilo en el carbono 17, formando un grupo ceto en el  
carbono 17. El anillo de lactona se cierra posteriormente en la posición deseada para formar un compuesto con la  
30 estructura (1).

La acilación del grupo hidroxilo en el carbono 3 en (2a), (2b) o fragmalina, puede realizarse usando cualquier agente  
acilante bien conocido en la técnica, tal como mediante el uso de anhídrido acético, acetilcloruro, anhídrido  
isobutírico, cloruro isobutírico, u otros anhídridos de ácido o cloruros. Los ejemplos específicos para el uso de  
35 anhídrido acético, anhídrido isobutírico y cloruro isobutírico para la protección regioselectiva del grupo hidroxilo en el  
carbono 3 se proporcionan en los ejemplos 2 y 3.

El grupo hidroxilo en el carbono 3 también puede protegerse con cualquier tipo de grupo protector, usando un  
reactivo protector, bien conocido por el experto en la técnica (por ejemplo tal como se describe en Smith y Smith,  
40 2011; Warren y Wyatt, 2007, 2009).

Para el caso que en el compuesto (3), R12 es hidroxilo es más deseado a menudo que este grupo hidroxilo se  
convierta de manera selectiva en una función ceto a través de oxidación, que también puede proporcionarse de una  
manera regioselectiva tal como se muestra en los ejemplos 2 y 3. Esto es ventajoso ya que permite un cierre del  
45 anillo con un grupo hidroxilo libre en el carbono 30 en una etapa posterior, tal como se muestra también en los  
ejemplos 2 y 3, que da como resultado las variantes más deseadas de la estructura (5) en la que R12 es oxo. Otra  
posibilidad es proteger un grupo hidroxilo libre en el carbono 17 con un grupo protector, que puede proporcionarse  
de manera regioselectiva, usando un reactivo protector, tal como se demuestra en el ejemplo 1. Luego esto puede  
proporcionar también una ruta para el cierre del anillo con un grupo hidroxilo libre en el carbono 30 en una etapa  
50 posterior, tal como se demuestra también en el ejemplo 1.

#### *Efecto inductor de la agresión de compuesto (3)*

Una realización aún adicional de la invención proporciona el compuesto (3) para provocar un efecto biológico en un  
organismo vivo. Sorprende mucho que el compuesto (3) de la invención provoque efectos de comportamiento  
55 agresivo cuando se administra a un animal capaz de mostrar comportamiento agresivo; es decir el compuesto (3) es  
un compuesto inductor a la agresión. Esto se demuestra de manera clara en el ejemplo 4.

Una propiedad notable de un compuesto es inducir la agresión en la administración periférica en el cuerpo de un  
animal (en particular la inducción de agresión de un macho dirigida hacia una hembra), es decir cuando la  
60 administración se realiza fuera del sistema nervioso central (es decir una administración periférica), tal como se  
demuestra en el ejemplo 4 para la administración subcutánea de 19 (LG-1725) (proporcionándose LG-1725 tal como  
se describe en el ejemplo 3) en ratones. Tal inducción sin precedentes de un comportamiento agresivo marcado en  
un macho dirigido hacia una hembra tras la administración periférica de un producto químico en el macho parece ser  
única, así como parece ser una característica única de (3) el poder inducir agresión en la administración periférica;  
65 los compuestos previamente conocidos de diversos tipos capaces de inducir la agresión podían inducir la agresión  
sólo cuando se introducían directamente en (regiones del) el cerebro (véanse Miczek *et al.*, 1994; de Boer y

Koolhaas, 2005; Olivier y Oorschot, 2005; de Almeida *et al.*, 2005; y referencias en los mismos; patrones de comportamiento agresivo en animales, en particular mamíferos, se conocen bien entre los expertos en la técnica; los métodos para su estudio se proporcionan en las referencias citadas, y en las referencias citadas en esas referencias).

5 El estudio de la agresión es un importante campo científico, y el comportamiento agresivo entre seres humanos tiene un impacto socio-económico muy grande. El compuesto (3) de la invención tiene por tanto un gran valor para estudiar los mecanismos biológicos y moleculares que subyacen en el comportamiento agresivo. Por consiguiente la presente patente proporciona el compuesto (3) para provocar agresión (u otro efecto biológico) en un animal, preferiblemente un mamífero (incluyendo incluso un ser humano), por ejemplo como herramienta experimental *in vivo*, o por el contrario para su uso *in vitro* para explorar mecanismos de comportamiento agresivo, e incluso en terapia. La realización más importante de este aspecto de la invención es el compuesto 19 (LG-1725) pero también pueden usarse otras variantes de (3).

15 Además, se contempla que el efecto inductor de la agresión del compuesto (3) y sus variantes descritas en el presente documento es útil para el tratamiento de estados psiquiátricos y/o neurológicos. Muchos estados psiquiátricos se relacionan tanto con agresión como irritabilidad aumentada y disminuida. Esto incluye esquizofrenia, trastornos bipolares, trastorno esquizoafectivo, trastorno de estrés postraumático, manía, depresión, abuso de sustancias, trastorno de ansiedad, fobias, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de angustia, agorafobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno psicótico, trastorno delirante, trastornos de la personalidad incluyendo trastornos de la personalidad antisocial, límite, histriónica o narcisista, trastornos de la conducta alimentaria (incluyendo anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, bulimia de ejercicio y trastornos de la conducta alimentaria compulsivos), trastornos sexuales (incluyendo trastornos de identidad de género y sexuales, dispareunia, trastorno de identidad de género, y homosexualidad egodistónica y parafilia), trastorno de identidad disociativo, tal como trastorno de despersonalización o trastorno de identidad disociativo, trastorno de personalidad múltiple, trastornos cognitivos o de la memoria (incluyendo demencia y amnesia), trastornos del desarrollo [incluyendo autismo, trastornos del espectro, trastorno de oposición desafiante, trastorno disocial, y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD)]. Además, también se incluyen neurastenia, comportamiento antiagresivo, trastorno autodestructivo de la personalidad, trastorno de la personalidad sádica, trastorno de la personalidad pasivo-agresivo y trastorno disfórico premenstrual. El compuesto (3) y sus variantes pueden usarse por consiguiente para el tratamiento de dicha lista de estados psiquiátricos así como para el tratamiento de estados neurológicos.

#### 35 *Uso del compuesto (3) para la síntesis de un compuesto (2b), preferiblemente partiendo de un compuesto (2a)*

Mientras que los compuestos con estructura (2b) están presentes en la naturaleza tienen una variabilidad química limitada en cuanto a sus sustituyentes R1 a R9, R11, y R12. Sin embargo, algunos compuestos que pertenecen a la estructura (2b) se aislaron a partir de fuentes naturales y mostraron que tenían interesantes propiedades farmacológicas. [De hecho los que se aislaron se limitaron a la estructura más estrecha (2bb)]. Esto incluye los compuestos con actividades antiprotozoales (Hay *et al.*, 2007) y actividades antialimentarias en larvas de insectos (Nakatani *et al.*, 2004), y compuestos con números de registro CAS 1173892-10-8, 1173892-09-5, 1173892-08-4, 1173892-07-3, 1173892-06-2, 1173892-05-1, 1173892-04-0, 1173892-03-9, 1169770-19-7, 1169770-18-6, 1169770-17-5, 1159493-38-5, 1159493-37-4, 1159493-36-3, 1159493-35-2, 1159493-34-1, 1159493-33-0, 1088920-97-1, 1088920-95-9, 1088920-93-7, 1088920-91-5, 1088920-89-1, 1088920-87-9, 1088920-85-7, 1088920-83-5, 1088920-81-3, 1088920-69-7, 1088920-67-5, 1088920-65-3, 1088920-63-1, 1088920-61-9, 1088920-59-5, 1088920-57-3, 1088920-55-1, 1088920-53-9, 1088920-51-7, 1088920-49-3, 1088920-47-1, 1088920-44-8, 1088920-42-6, 629654-42-8, 629654-41-7, 926896-45-9, 926896-45-9.

50 Debido a las interesantes propiedades biológicas/farmacológicas de los compuestos (2b) es de gran interés poder proporcionar tales compuestos novedosos con mayor variabilidad en sus sustituyentes. Además, los compuestos (2b) aislados anteriormente estaban presentes sólo en pequeñas cantidades en tejidos vegetales y se desea poder producirlos en grandes cantidades para fines terapéuticos, agrícolas e industriales, y también otros propósitos.

55 La presente divulgación proporciona un procedimiento en el que un compuesto (2a) o (2aa) que está presente en grandes cantidades en algunas especies de *Meliaceae* pueda convertirse en un compuesto (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh) según el esquema (I), (Ia), (IV) y combinaciones de los mismos, convirtiéndose después el compuesto (3), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) o (4hh) en (2b) o (2bb) según el esquema (V) o (Va). Por supuesto, este procedimiento puede aprovecharse de todas las etapas de invención descritas en el presente documento, incluyendo la conversión quimioselectiva de (2aa) a amida de Weinreb en el carbono 16, la oxidación regioselectiva de la función hidroxilo en el carbono 17, la desprotección regioselectiva de la hidroxifunción en el carbono 3 (compárese la desprotección regioselectiva en la conversión del compuesto 8 en el 9 en el ejemplo 8), acilación quimioselectiva de una hidroxifunción libre en el carbono 3 (véanse los ejemplos 1 a 3); realizándose la última acilación en cualquiera de los compuestos (2a) o (2aa) antes de la conversión a amida de Weinreb; sin embargo la etapa de acilación en el carbono 3 también es posible de realizar después de la conversión de (2a) o (2aa) a la amida de Weinreb. Una realización muy específica de este procedimiento se proporciona en el ejemplo 8 en el que la hidrólisis del compuesto 8 [obtenido a partir de un

compuesto de tipo (2aa), concretamente fragmalina] con terc-butóxido de potasio (t-BuOK) o KOH 10 M acuoso proporciona el compuesto 22, convirtiéndose 22 posteriormente en su éster de metilo, compuesto 23, usando CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> en dietil éter o yoduro de metilo (CH<sub>3</sub>I) como agentes de alquilación.

- 5 Además, por supuesto es evidente a partir de las divulgaciones en el presente documento que cualquier compuesto (2b) o (2bb) puede convertirse en otro compuesto (2b) o (2bb), usando un compuesto (3) como producto intermedio, que esta patente proporciona por tanto como una característica adicional.

10 En aras de esta sección, se prefiere producir una estructura (2b) o (2bb) en la que R1 es preferiblemente 2-metoxi-2-oxoetilo, R2 es preferiblemente hidrógeno, acetilo, propanoílo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, siendo 2-metilbutirilo el más preferido, R3 es preferiblemente un hidrógeno, acetilo, propanoílo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, siendo un hidrógeno el más preferido, R4 es preferiblemente un hidrógeno, acetilo, propanoílo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, siendo un isobutirilo el más preferido, R5 es preferiblemente un hidrógeno, isobutirilo o 1-hidroxi-2-metilpropilideno, siendo un hidrógeno el más preferido, R6 es preferiblemente un 3-furanilo, R7 es preferiblemente un hidrógeno, hidroxilo, hidroxi, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo, siendo un hidrógeno el más preferido, R8 es preferiblemente un hidrógeno, hidroxilo, hidroxi, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo, siendo un acetiloxilo el más preferido, R9 es preferiblemente hidrógeno, metilo y acetiloxilo, siendo un metilo el más preferido, R11 es preferiblemente un metilo, R12 es preferiblemente un hidrógeno, oxo, hidroxilo o acetiloxilo, siendo un oxo el más preferido, y R15 es preferiblemente un metilo. Sin embargo, los sustituyentes pueden ser individualmente tal como se han dado a conocer en la anterior sección DIVULGACIÓN y en las reivindicaciones adjuntas en el presente documento, también.

#### Rendimiento del compuesto (2b)

30 Basándose en los rendimientos proporcionados en los ejemplos 8 y ejemplo 6 (y teniendo en cuenta los pesos moleculares de los compuestos implicados y la pureza del compuesto de partida fragmalina) los rendimientos totales de compuestos de los ejemplos 8 que cumplen con la estructura (2b) a partir de 1 tonelada de semillas de *Chukrasia tabularis* secas puede calcularse de la siguiente manera:

Compuesto	Rendimiento total a partir de 1 tonelada de semillas
22	726 g
23	685 g

#### 35 *Efecto de potenciación sexual de GL-1203, SAE6 y SAE5*

El efecto de potenciación sexual de GL-1203, SAE6 y SAE5 se demostró en el ejemplo 5, esencialmente usando los procedimientos detallados en el documento WO 2008/145996. Los tres compuestos mostraron un efecto de potenciación sexual tal como se define en el presente documento (así como en el documento WO 2008/145996, página 11), es decir el aumento en montas para todos de GL-1203, SAE6 y SAE5 que exceden el 50% (incluso que exceden el 75%) sobre los controles a la(s) dosis apropiada(s) dada(s).

40 Cabe señalar que GL-1203, SAE6 y SAE5 son compuestos novedosos que no se habían sintetizado nunca, que pueden obtenerse mediante los procedimientos descritos en la presente patente. Además, el compuesto conocido R306 con actividad de potenciación sexual también puede obtenerse, tal como se demuestra en el ejemplo 3. Por tanto, GL-1203, SAE6, SAE5 y R306 son compuestos de potenciación sexual extremadamente importantes, que pueden obtenerse directamente mediante el procedimiento de la invención.

#### 50 *Comparación de la eficacia del procedimiento actual para obtener compuestos de estructura (5) o (1) con procedimientos previamente conocidos*

El ejemplo 6 demuestra que la materia prima fragmalina usada en la síntesis de GL-1203, SAE6, SAE5 y R306 puede obtenerse de semillas de *Chukrasia tabularis* secas obtenidas comercialmente en cantidades de 3,52 kg por tonelada semillas al 95% de pureza. Los ejemplos 1 a 3 demuestran que GL-1203, SAE6, SAE5 y R306 pueden obtenerse a partir de fragmalina con rendimientos totales del 4,14, 5,33, 15,48 y 14,55%, respectivamente. A partir de estos datos (y los pesos moleculares conocidos de los compuestos implicados, así como teniendo en cuenta el 95% de pureza del material de partida, fragmalina) puede calcularse que a partir de una tonelada (1000 kg) de semillas de *Chukrasia tabularis* se obtendrán, respectivamente, 389, 191, 613 y 639 gramos de, respectivamente, GL-1203, SAE6, SAE5 y R306, es decir cumpliendo estos compuestos con la estructura (5) de esta patente. La pureza de los compuestos obtenidos es alta, tal como se demuestra para SAE5 mediante HPLC analítica en el ejemplo 3; aproximándose a la pureza de SAE5 al 100%.

Los procedimientos conocidos previamente para obtener el compuesto de estructura (5) [así como la estructura (5a)

y (1), así como aquellos según la reivindicación 40 del documento WO 2008/145996] de la presente invención son de la siguiente manera:

- 5 i) el aislamiento del compuesto R306 en el documento WO 2008/145996 a partir de las raíces de *Neobegua mahafalensis*, ejemplo 41 del documento WO 2008/145996, muestra que se obtuvieron 12 mg de R306 puro (“calidad 3”) a partir de 722 gramos de raíces de *Neobegua mahafalensis* secas; por tanto, 1 tonelada de raíces proporcionará 17 gramos de R306 según este procedimiento, que es sustancialmente menos eficaz que el presente procedimiento que proporciona 639 gramos para R306 por tonelada de material de partida. Otro procedimiento del documento WO 2008/145996, descrito en su ejemplo 42, fue incluso menos eficaz y proporcionó sólo 1,2 mg de R306 puro a partir de 124 g de raíces de *Neobegua mahafalensis* (véase la página 148 del documento WO 2008/145996); esto por tanto asciende a 9,7 gramos de R306 por tonelada de raíces de *Neobegua mahafalensis*, que es también notablemente inferior al rendimiento del procedimiento de la presente invención.
- 15 ii) El aislamiento del compuesto R310 en el documento WO 2008/145996 a partir de las raíces secas de *Neobegua mahafalensis*, que en su ejemplo 41, página 145 se observó que proporcionó 24 mg de R310 bruto a partir de 722 gramos de raíces de *Neobegua mahafalensis*; por tanto, 1 tonelada de raíces proporcionará 33 gramos de R310 bruto según este procedimiento; el compuesto puro que puede obtenerse, por tanto, es sustancialmente menor de 33 gramos por tonelada de raíces de *Neobegua mahafalensis* (aunque el rendimiento exacto del compuesto puro no se notifica en el documento WO 2008/145996), que es obviamente notablemente inferior al procedimiento de la presente invención.
- 25 iii) El aislamiento de un compuesto denominado “compuesto 6” descrito en una tesis de Nsima Tenabe Kipassa, de la Graduate School of Science and Engineering of Kagoshima University, Japón, marzo de 2008, que es un miembro de estructura (1) de esta patente. (Estructura de Kipassa “compuesto 6” dibujada en la página 45, figura 1 de la tesis). Según este informe, 1 kg de corteza de raíces seca de *Entandrophragma angolese* proporcionó 3,2 mg de Kipassa “compuesto 6”. Por tanto el procedimiento conocido previamente de Kipassa proporcionó sólo 3,2 gramos del compuesto deseado (1) por tonelada de la corteza de raíces de *Entandrophragma angolese*, que es con diferencia un procedimiento inferior comparado con el procedimiento de la presente invención.
- 30 iv) El aislamiento de chukuvelutidas A-F a partir de corteza de tallos seca de *Chukrasia tabularis ver. velutina* (Luo *et al.* 2009), cumpliendo todas con la estructura (1). A partir de 10 kg de corteza de tallos se aislaron chukuvelutidas A-F con rendimientos de 15, 20, 5, 6, 5 y 6 mg, respectivamente. Por tanto, el procedimiento de fabricación del compuesto (1) mediante el procedimiento de Luo *et al.* (2009), que proporciona sólo desde entre 0,6 y 2 g por tonelada de corteza de tallos de *Chukrasia tabularis*, es con diferencia inferior comparado con la presente invención.
- 35 v) El aislamiento de chukuvelutida G (H) a partir de *Chukrasia tabularis ver. velutina* (Luo *et al.* 2012), que cumple con las estructuras (1) y (5) dadas a conocer en el presente documento. A partir de 10 kg de corteza de tallos seca se aisló chukuvelutida G (H) con un rendimiento de 20 mg. Por tanto, el procedimiento de fabricación del compuesto (1) de la invención mediante el procedimiento de Luo *et al.* (2012) proporcionó sólo 2 g por tonelada de corteza de tallos de *Chukrasia tabularis*, que es con diferencia inferior comparado con la presente invención.
- 40 vi) El aislamiento de chubularisinas L, M y N a partir de la corteza de tallos de *Chukrasia tabularis* (Liu *et al.*, 2012). A partir de 9 kg de corteza de tallos seca respectivamente, se aislaron 12, 9 y 3 mg de chubularisinas L, M y N. Por tanto, el procedimiento de fabricación del compuesto (1) mediante el procedimiento de Luo *et al.* (2012) proporcionó sólo de 0,3 a 1,3 g por tonelada de corteza de tallos de *Chukrasia tabularis*, que es con diferencia inferior a la presente invención.
- 45 vii) El aislamiento de tabulalina C a partir de corteza de tallos seca de *Chukrasia tabularis* por Luo *et al.* (2011). A partir de 10 kg se aislaron 22 mg de tabulalina C. Por tanto, el procedimiento de fabricación del compuesto (1) mediante el procedimiento de Luo *et al.* (2011) proporcionó sólo 2,2 g por tonelada de corteza de tallos de *Chukrasia tabularis*, que es con diferencia inferior a la presente invención.

55 En el procedimiento de la presente invención para producir el compuesto (1), (5) o (5a), es el más preferido para producir el compuesto (1), incluso más preferido es el compuesto (1) en el que R12 es oxo, incluso más preferido es el compuesto (1) en el que R5 es hidrógeno, y el más preferido es el compuesto (1) en el que R12 es oxo y R5 es hidrógeno. Esto es debido a que las estructuras más preferidas de la estructura (1) muestran una actividad de potenciación sexual más potente en comparación con las menos preferidas. Por ejemplo R306, SAE5 y SAE6 son compuestos de potenciación sexual más eficaces en comparación con GL-1203 y R310 (véanse el ejemplo 5 y el documento WO 2008/145996); los compuestos más deseados para producir mediante el procedimiento de la invención son compuesto 20 (SAE5), compuesto 16 (SAE6), compuesto 21 (R306), R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, siendo SAE5 el más preferido.

65 Cabe destacar que en los procedimientos conocidos previamente indicados anteriormente i) a vii), sólo el procedimiento i) proporcionó el tipo más deseado de estructura (1), en la que el sustituyente R12 es oxo y R5 hidrógeno (es decir, R306 es preferido sobre R310 puesto que R306 es más potente que R310 para inducir un efecto de potenciación sexual; véase el documento WO 2008/145996); sin embargo el procedimiento i) proporcionó

sólo hasta 17 g por tonelada de material vegetal de partida que es con diferencia inferior al presente procedimiento que proporciona entre 191 y 639 g por tonelada de material vegetal de partida seco. En particular, el procedimiento de la invención es altamente eficaz en la producción de los compuestos más deseados SAE5 (613 g por tonelada de materiales vegetales secos de partida) y R306 (639 g/t de materiales vegetales secos de partida). Estando SAE5 y R306 por consiguiente entre los compuestos más deseados.

El procedimiento de la invención para producir el compuesto (1), (5) o (5a) a partir de un limonoide de estructura (2a) o (2b), lo más preferiblemente a partir de una estructura (2a), tiene la ventaja de que los compuestos con estructura (2a) o (2b), en particular las estructuras (2a), están disponibles de manera abundante a partir de muchas fuentes naturales, e incluso están disponibles comercialmente. La fragmalina es un compuesto de tipo (2a) que puede obtenerse a partir de semillas de *Chukrasia tabularis* tal como se demuestra en el ejemplo 6 (así como a partir de corteza de tallos y otras partes de *Chukrasia tabularis*; véase también Connolly *et al.* Perkin Transactions 1. 1978, (edición 3) 285-288), así como a partir de corteza de tallos y hojas de *Entandrophragma caudatum* (R.R. Arndt y W.H. Baarshers, Tetrahedron, 1972, 28, 2333-2340). Otros ejemplos son las busseínas, siendo también compuestos de tipo (2a), que pueden aislarse en cantidades de gramos por kg a partir de madera de tronco de *Entandrophragma bussei* (Guex y Tamm, 1984, 1985); estando incluso las busseínas disponibles comercialmente de Gaia Chemical Corporation, 10 George Washington Plaza, Gailordsville, CT 06755, EE.UU). Muchas otras especies de la familia de *Meliaceae* son fuentes ricas en limonoides de tipo fragmalina de la estructura (2a) [y en menor medida (2b)], también, y pueden usarse como materiales de partida para el procedimiento de la invención. En aras de la presente invención, cualquier parte de una planta, preferiblemente una *Meliaceae*, puede usarse en la preparación de los compuestos (2a), (2aa) o (2b), con (2aa) preferido, para el uso por el procedimiento de la invención. Esto incluye corteza de tallos, raíces, corteza de raíces, madera de tronco, ramas, hojas, semillas y frutos, siendo las semillas las más preferidas.

El compuesto más preferido (2aa) para su uso en el procedimiento de la invención es fragmalina. Esto es debido a que puede usarse para preparar los compuestos más deseados SAE5, SAE6, R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F y porque la fragmalina puede obtenerse fácilmente en grandes cantidades de plantas cultivadas con fines comerciales/agrícolas, siendo la fuente más importante *Chukrasia tabularis* (también denominada *Chukrasia velutina*, *Chikrassia tabularis*, cedro bastardo, leño de Chittagong, caoba de las Indias, almendro de Birmania, caoba de Laos, yonhim, yinma, chickrassy y cedro de Jamaica). *Chukrasia tabularis* es un árbol que se cultiva en plantaciones (o se planta) en Bangladesh, Camboya, China, India, Indonesia, Laos, Malasia, Birmania, Sri Lanka, Tailandia, Vietnam, Camerún, Costa Rica, Nigeria, Puerto Rico, Sudáfrica, EE.UU, por ejemplo por su madera, para decoraciones y como escudos contra el viento al lado de otras plantaciones, por ejemplo plantaciones de café, así como su amplia extensión en Asia en la naturaleza.

La presente divulgación prefiere cualquier compuesto de estructura (5), que se produzca con el procedimiento de la invención con un rendimiento de más de 50 g/ton, incluso más preferiblemente más de 100 g/ton, más preferiblemente más de 150 g/ton, incluso más preferiblemente más de 180 g/ton de material vegetal seco de partida.

Esta patente proporciona compuestos novedosos con actividad de potenciación sexual que nunca se fabricaron anteriormente, así como proporciona un procedimiento por el que estos compuestos pueden fabricarse fácilmente en grandes cantidades a partir de materias primas disponibles comercialmente, simplemente aumentando a escala el procedimiento descrito en el presente documento. Esto, por tanto, muestra la utilidad industrial de la presente patente así como su invención.

*Rendimiento del compuesto (3)*

Basándose en los rendimientos proporcionados en los ejemplos 1 a 3 y el ejemplo 6 pueden calcularse los rendimientos totales de compuestos a partir de los ejemplos 1 a 3 que cumplen con la estructura (3) desde 1 tonelada (1000 kg) de semillas de *Chukrasia tabularis* secas de la siguiente manera:

Compuesto	Rendimiento total a partir de 1 tonelada de semillas
7	1756 g
8	1649 g
14	935 g
15	503 g
18	1576 g
19	1414 g

(Estos cálculos tienen en cuenta la pureza de la fragmalina usada así como pesos moleculares de compuestos). Debido al alto rendimiento del procedimiento de la invención, la presente patente reivindica el compuesto (3) de la invención que se produce con el procedimiento de la invención con un rendimiento de más de 50 g/ton, incluso más preferiblemente más de 100 g/ton, incluso más preferiblemente más de 150 g/ton, incluso más preferiblemente más de 180 g/ton, incluso más preferiblemente más de 250 g/ton, incluso más preferiblemente más de 390 g/ton, y lo

más preferiblemente más de 450 g/ton de material vegetal seco de partida.

*Sequedad de materiales vegetales*

- 5 En aras de la presente patente, se considera que un material vegetal está seco cuando su contenido en agua es menor del 10%. La sequedad de un material vegetal puede estimarse mediante un procedimiento que se conoce bien en la técnica en el que el material vegetal se pesa y luego se somete a un secado excesivo a una temperatura de entre 40-60°C en un entorno bien ventilado durante el tiempo que sea necesario para que el peso del material vegetal no se reduzca más de manera apreciable a lo largo del tiempo (por ejemplo, entre 6 y 72 h; por ejemplo  
10 preferiblemente hasta un punto de tiempo en el que la reducción de peso sea menor del 0,2% por hora). El contenido en agua de los materiales originales puede calcularse luego como:

$$\text{Porcentaje de contenido en agua} = \frac{100 \times (\text{peso antes del secado} - \text{peso después del secado})}{\text{peso antes del secado}}$$

- 15 Para que el material vegetal se considere seco, el porcentaje de contenido en agua debe ser del 10% o menos.

*Compuesto de la invención*

- 20 El compuesto de la invención comprende el compuesto (3) [y sus variaciones (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg) y (4hh) descritas en el presente documento] cuando se ha producido directamente mediante el procedimiento de la invención así como cuando se ha producido por otros medios.

- 25 El compuesto de la invención puede obtenerse en forma radioactiva, por ejemplo mediante semi-síntesis, intercambiando grupo(s) o átomo(s) adecuado(s) en el compuesto de la invención con átomo(s) radiactivo(s), o con grupo(s) en el/los que uno o varios átomo(s) es/son radiactivo(s). Los átomos radiactivos para el fin de esta realización de la invención son  $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{125}\text{I}$  y  $^{131}\text{I}$ . La fabricación de compuestos radiactivos comprende procedimientos que se conocen bien en la técnica y pueden aplicarse para proporcionar un compuesto radiactivo de la invención.

- 30 La sal del compuesto de la invención está comprendida por la invención; en particular la(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s); es decir, las sales de compuestos de la invención que son seguras y eficaces para el uso sistémico en mamíferos y se desea particularmente para los compuestos de la invención que pueden formar sales.

35 *Composiciones farmacéuticas*

- El compuesto de la invención [que incluye el compuesto (3) (y sus variaciones descritas en el presente documento) se administra preferiblemente en una composición que incluye un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "farmacéuticamente aceptable" significa un portador o excipiente que no provoca ningún efecto  
40 adverso en pacientes a los que se les administra. Tales portadores y excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, Rowe *et al*, 2005, y referencias en el mismo). La dosis exacta que va a administrarse depende de las circunstancias. Normalmente, la dosis debe poder prevenir o atenuar la gravedad o extensión del estado o la indicación que va a tratarse. Resultará evidente para los expertos en la técnica que una cantidad eficaz del compuesto de la invención depende, entre  
45 otros, del estado, enfermedad o fin del tratamiento, la dosis, el calendario de administración, si el compuesto de la invención se administra solo o junto con otros agentes terapéuticos, la salud general del paciente, edad y similares. Generalmente, y en particular si se administra a través de la vía oral, el compuesto de la invención deberá administrarse en una dosis de 0,001 a 100 mg por kilo de peso corporal a lo largo del periodo de tratamiento.

- 50 La composición farmacéutica puede formularse en una variedad de formas, incluyendo líquido, gel, liofilizado, polvo, sólido comprimido, o cualquier otra forma adecuada. La forma preferida dependerá de la indicación particular que va a tratarse y resultará evidente para un experto en la técnica.

- La composición farmacéutica puede administrarse por vía oral, por vía subcutánea, por vía intravenosa, por vía  
55 intracerebral, por vía intranasal, por vía transdérmica, por vía intraperitoneal, por vía intramuscular, por vía intrapulmonar, por vía vaginal, por vía rectal, por vía intraocular, o en cualquier otra manera aceptable, por ejemplo usando tecnología PowderJect o ProLease. La composición puede administrarse de manera continua mediante infusión, aunque la inyección en bolo es aceptable, usando técnicas bien conocidas en la técnica, tales como bombas o implantación. En algunos casos, la composición puede aplicarse directamente como disolución o  
60 pulverización. El modo preferido de administración dependerá de la indicación particular que va a tratarse y resultará evidente para un experto en la técnica. Sin embargo, el modo de administración preferido actualmente es a través de la vía oral.

La composición farmacéutica de la invención puede administrarse junto con otros agentes terapéuticos. Estos agentes pueden incorporarse como parte de la misma composición farmacéutica o pueden administrarse por separado de la composición de la invención, o bien de manera simultánea o según cualquier otro calendario de tratamiento aceptable.

5

#### Preparación farmacéutica para la administración oral

Para la administración oral, la composición farmacéutica puede estar en forma sólida o líquida, por ejemplo en forma de cápsula, comprimido, suspensión, emulsión o disolución. La composición farmacéutica se fabrica preferiblemente en forma de unidad de dosificación que contiene una cantidad dada del principio activo. Una dosis diaria adecuada para un ser humano u otro mamífero puede variar de manera amplia dependiendo del estado del paciente y otros factores, pero puede determinarse por expertos en la técnica usando métodos habituales.

10

Las formas farmacéuticas sólidas para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, supositorios, polvos y gránulos. En tales formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales, por ejemplo, agentes lubricantes tales como estearato de magnesio. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas farmacéuticas también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los comprimidos y píldoras pueden prepararse de manera adicional con recubrimientos entéricos.

15

20

El compuesto de la invención puede mezclarse con adyuvantes tales como lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, goma arábica, gelatina, alginato de sodio, polivinilpirrolidina y/o poli(alcohol vinílico), y comprimirse o encapsularse para administración convencional. Alternativamente, el compuesto de la invención puede disolverse en solución salina, agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceites (tales como aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón o aceite de sésamo), goma tragacanto y/o varios tampones. Otros adyuvantes y modos de administración se conocen bien en la técnica farmacéutica. El portador o diluyente puede incluir material de acción retardada, tal monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera, u otros materiales bien conocidos en la técnica.

25

30

En una realización de este aspecto de la invención, la sustancia farmacéutica se fabrica disolviendo el compuesto de la invención en aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de algodón, aceite de cacahuete, Neobee M5; éster de triglicéridos tricaprílico/cáprico, Miglyol, dicaprilato de propilenglicol, Sefsol, grasas vegetales etoxiladas, aceite de soja, o cualquier otro aceite adecuado o portador correspondiente) con otro portador, detergente o tensioactivo hidrófobo opcional (por ejemplo, triacetina, benzoato de bencilo, oleato de etilo, etanol, monoglicéridos acilados, dicaprilatos/dicapratos de propilo, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico, polietilenglicol (PEG); por ejemplo, PEG 500, PEG1500 o cualquier PEG de otro tamaño molecular, polivinilpirrolidona (PVP), Tween; por ejemplo, Tween-20, monolaurato de polioxietilensorbitano, o una combinación de los mismos), y con adición opcional de, o una combinación de los mismos. También puede ser una grasa, que es sólida a temperatura ambiente, tal como manteca de cacao. La grasa se calienta, lo que permite al compuesto de la invención solubilizarse en la grasa. Tras enfriar para solidificar la grasa, la preparación puede granularse y usarse en comprimidos, o puede moldearse en comprimidos, o cápsulas que pueden llenarse con ella. Puede usarse cualquier otra grasa sólida, o sustituto farmacéuticamente aceptable de la misma, que puede solubilizar el compuesto soluble en grasa de la invención, incluyendo la adición de cualquier portador hidrófobo opcional.

35

40

45

Las composiciones farmacéuticas pueden someterse a operaciones farmacéuticas convencionales tales como esterilización y/o pueden contener adyuvantes convencionales tales como conservantes, estabilizadores, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, cargas, etc.

50

Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral pueden incluir emulsiones, disoluciones, suspensiones y jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes humectantes, edulcorantes, agentes aromatizantes y agentes perfumantes.

55

Un ejemplo de una composición farmacéutica para un compuesto (SAE5) para uso oral se proporciona en el ejemplo 9.

#### Preparación farmacéutica para administración parenteral

El compuesto de la invención puede disolverse en un aceite farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de oliva, aceite de cacahuete o cualquier otro aceite) con un portador hidrófobo opcional (por ejemplo, triacetina, benzoato de bencilo u oleato de etilo o una combinación de los mismos), y con adición opcional de monoglicéridos acilados, dicaprilatos/dicapratos de propilo, triglicéridos de ácido caprílico/cáprico, o una combinación de los mismos para su uso como inyectable.

65

El compuesto de la invención puede administrarse por vía intravenosa en una preparación farmacéutica comprendida en una emulsión. Por ejemplo, preparada de modo que forme partículas lipídicas en el agua con el compuesto de la invención incluido (es decir, una emulsión), por ejemplo usando (pero sin limitarse a) mezclas con uno o varios de aceite, aceite vegetal, fosfolípidos, tensioactivo, desoxicolato de sodio, colesterol, oleato de etilo, Miglycol, lecitina, agua y aplicando procedimientos bien conocidos en la técnica (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, Rowe *et al*, 2005, Yua *et al*, 1993, y referencias en los mismos).

Re. general de preparaciones farmacéuticas para el compuesto de la invención

Cualquier otra formulación farmacéuticamente aceptable adecuada puede usarse para preparar un inyectable para el compuesto de la invención, tal como se conoce bien en la técnica (Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990, Rowe *et al*, 2005, y referencias en los mismos).

Además, las preparaciones farmacéuticas (composiciones) del documento WO 2008/145996 se aplican en aras de la presente patente, solamente intercambiando el compuesto o extracto del documento WO 2008/145996 con el compuesto de esta invención.

También se dan a conocer procedimientos para la fabricación de preparaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de los compuestos de la invención, así como para sus usos para varias prácticas médicas y veterinarias.

Un ejemplo de una composición farmacéutica para un compuesto (LG-1725) para inyección se proporciona en el ejemplo 9.

*Uso del compuesto de la invención para el tratamiento de estados médicos o veterinarios o para experimentación científica*

Tal como resulta evidente a partir del documento WO 2008/145996 así como del ejemplo 5, el compuesto (5) y todas sus variaciones descritas en el presente documento y aquellas según la reivindicación 40 en el documento WO 2008/145996 es útil para provocar un efecto de potenciación sexual y para el tratamiento de disfunciones sexuales, incluyendo (pero sin limitarse a) trastornos del deseo sexual hipoactivo en hombres y mujeres y disfunciones eréctiles y disfunciones eyaculatorias en hombres.

Tal como resulta evidente a partir del documento WO 2008/145996, los calendarios de tratamiento son aspectos importantes para alcanzar un efecto de tratamiento óptimo, que se refiere al efecto duradero del compuesto de la invención y el tiempo de demora antes de que su efecto aparezca (este efecto duradero también resulta evidente a partir del ejemplo 5). Un calendario de tratamiento adecuado tiene en cuenta este efecto duradero, lo que significa que el compuesto de la invención se administra durante un periodo inicial que dura desde uno hasta siete días en los que después de que la administración se interrumpe, mientras que el efecto del tratamiento puede observarse durante mucho tiempo después de esto, incluso semanas o meses en algunos casos.

Tal como resulta evidente a partir del ejemplo 3, el compuesto (3) de la invención tal como se reivindica en el presente documento, induce agresión notable. Para situaciones en las que se desee, el compuesto de la invención puede usarse para inducir comportamiento agresivo, o aumentar el nivel de agresión, mediante administración a un animal o ser humano, incluyendo para el tratamiento de estados psiquiátricos y neurológicos.

Además, el compuesto (2b) y todas sus variaciones descritas en el presente documento, tienen propiedades terapéuticas útiles y pueden administrarse de manera sistémica a un animal o ser humano con fines de tratamiento.

**Bibliografía**

Arndt R.R., Barschers W.H. Structure of phragmalin. Meliacin with a norbornane part skeleton. *Tetrahedron*, 1972, 28(8), 2333-2340.

Blay G, Cardona L, Garcia B, Garcia C, Pedro JR: A non-catalyzed ring-opening aminolysis reaction of sesquiterpene lactones. *Tetrahedron Letters* 1994, 35, 931-4.

Bloomfield JJ, Lee SL: Control of lithium aluminum hydride reduction of cyclic dicarboxylic acid anhydrides to produce  $\gamma$ -lactones or diols: *Journal of Organic Chemistry* 1967, 32, 3919-24.

Brown D.A., Taylor D.A.H. Carbon-13 nuclear magnetic resonance spectra of some limonoids. Part IV. Extractives from *Chukrasia tabularis* A. Juss. *J. Chem. Res., Synopses*, 1978, (1), 20

Chen, FF, Younglee, Renesteinauer, Y, Benoiton, LN: Mixed anhydrides in peptide synthesis. A study of urethane formation with a contribution on minimization of racemization, *NC.an. J. Chern.* 1987, 65, 613.

Coombes P.H., Mulholland D.A., Randrianariveojosia M. Phragmalin Limonoids from the Madagascan Meliaceae *Neobeguea leandreana*. *J. Nat. Prod.*, 2003, 66(6), 735-738

Connolly J.D., MacLellan M., Okorie D.A., Taylor D.A.H. Limonoids from *Xylocarpus moluccensis* (Lam.) M. Roem. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1976 (9), 1993-1996.

Connolly, JD, Labbé. CL, and Rycroft. DS: Tetranortriterpenoids and Related Substances. Part 20.1 New Tetra- nortriterpenoids from the Seeds of *Chukrasia fabularis* (Meliaceae) ; Simple Esters of Phragmalin and 12 $\alpha$ -Acetoxyphragmalin. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* . 1978, (Issue 3) 285-288  
Published on 01 January 1978 on <http://pubs.rsc.org>  
doi:10.1039/P19780000285

Connolly J, Phillips WR, Mulholland Dam Taylor DAH: Spicatin, a protolimonoid from *Entandrophragma spicatum*. *Phytochemistry*. 1981, 20, 2596-7.

Cui J, Wu J, Deng Z, Proksch P, Lin W: Xylocarpins A-I, limonoids from the Chinese mangrove plant *Xylocarpus granatum*. *J Nat Prod.* 2007, 70, 772-8.

Cui J., Wu J., Deng Z., Proksch P., Lin W. Xylocarpins A-I, limonoids from the Chinese mangrove plant *Xylocarpus granatum*. *J. Nat. Prod.*, 2007, 70(5), 772-778).

Ekong D.E.U., Olagbemi E.O. Novel meliacins (limonoids) from the wood of *Pceucedrela kotschyii*. *Tetrahedron Lett.*, 1967, 8(36), 3525-3527.

- RM, Ferrari PF, Parmigiani S, Miczek KA.: Escalated aggressive behavior: dopamine, serotonin and GABA. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):51-64. Review.
- de Boer SF, Koolhaas JM.: 5-HT1A and 5-HT1B receptor agonists and aggression: a pharmacological challenge of the serotonin deficiency hypothesis. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):125-39. Epub 2005 Nov 28.
- Ekong D.E.U., Olagbemi E.O. *Tetrahedron Lett.*, 1967, 8(36), 3525-3527.
- Guex M., Tamm C. Die Busseine C, D, E, F, G, H, J, K, L und M, zehn neue Tetranortriterpene aus *Entandrophragma bussei* Harms. *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67(3), 885-901
- Guex, M and Tamm, C: Die busseine C, D, E, F, G, H, J, K, L und M, zehn neue tetra-triterpene aus *Entandrophragma bussei* Harms, *Helvetica chimica Acta* vol. 67, Fasc. 3 1984, Nr. 99, p. 885-901.
- Guex M, Tamm C: Selective reactions of the tetranortriterpenes busseins A and B. *Helvetica Chimica Acta* 1985, 68, 522-33.
- Hay AE, Ioset JR, Ahua KM, Diallo D, Brun R, Hostettmann K: Limonoid orthoacetates and antiprotozoal compounds from the roots of *Pseudocedrela kotschyi*. *J Nat Prod.* 2007, 70, 9-13.
- Lebold, TP, Gallego, GM, Marth, CJ, Sarpong, R: Synthesis of the bridging framework of phragmaline-type limonoids. *Organic Letters*, 2012, 14(8), 2110-2113.
- Lin B.-D., Zhang C.-R., Yang S.-P., Zhang S., Wu Y., Yue J.-M. D-Ring-opened phragmalin-type limonoid orthoesters from the twigs of *Swietenia macrophylla*. *J. Nat. Prod.*, 2009, 72(7), 1305-1313
- Liu, W, Xu, DD, Repič, O and Blacklock TJ: A mild method for ring-opening aminolysis of lactones. *Tetrahedron Letters*. Volume 42, Issue 13, 26 March 2001, Pages 2439–2441
- Liu HB, Zhang H, Li P, Wu Y, Gao ZB, Yue JM.: Kv1.2 potassium channel inhibitors from *Chukrasia tabularis*. *Org Biomol Chem.* 2012 Feb 21;10(7):1448-58. Epub 2012 Jan 4.
- Luo J, Wang J-S, Wang X-B, Huang Z-F, Luo J-G, Kong L-Y: Chukvelutilides A-F, phragmalin limonoids from the stem barks of *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Tetrahedron.* 2009, 65, 3425-31.
- Luo J, Li Y, Wang JS, Kong LY. D-ring-opened phragmalin-type limonoids from *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Chem Biodivers.* 2011 Dec;8(12):2261-9. doi: 10.1002/cbdv.201000285.

Luo J, Li Y, Wang JS, Kong LY.: Two new C-15 enolic acyl phragmalin-type limonoids from *Chukrasia tabularis* var. *velutina*. *Nat Prod Res.* 2012 Apr 27. [Epub ahead of print] PMID: 22537580

Miczek KA, Weerts E, Haney M, Tidey J.: Neurobiological mechanisms controlling aggression: preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions. *Neurosci Biobehav Rev.* 1994 Spring;18(1):97-110.

Mulholland D.A., Taylor D.A.H. *Phytochemistry*, 1988, 27(6), 1741-1743.

Mulholland DA, Parel B, Coombes PH: The chemistry of the *Meliaceae* and *Ptaeroxylaceae* of Southern and Eastern Africa and Madagascar. *Current Organic Chemistry*, 2000, 4, 1001-54.

Nakatani M, Abdelgaleil SA, Saad MM, Huang RC, Doe M, Iwagawa T: Phragmalin limonoids from *Chukrasia tabularis*. *Phytochemistry*. 2004, 65, 2833-41.

Narender T., Khaliq T., Shweta. <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of D and B, D-ring seco-limonoids of Meliaceae family. *Natural Product Research*, 2008, 22(9), 763-800.

Niven ML, Taylor DAH: Revision of the structure of the limonoid Pseudrelone B from *Pseudocedrela kotschyii*. *Phytochemistry*. 1988, 27, 1542.

Olivier B, van Oorschot R.: 5-HT<sub>1B</sub> receptors and aggression: a review. *Eur J Pharmacol.* 2005 Dec 5;526(1-3):207-17. Epub 2005 Nov 28. Review.

Pettit GR, Green B, Kasturi TR, Ghatak UR: Steroids and related natural products. X. Reduction of lactones. *Tetrahedron*. 1962, 18, 953-8.

Randrianarivelosia M, Maria P. Kotsosb MP, Mulholland DA: A limonoid from *Neobeguea mahafalensis*. *Phytochemistry*. 1999, 52, 1141-43.

Ragetti V.T., Tamm C. Die Chukrasine A, B, C, D und E, fünf neue Tetranortriterpene aus *Chukrasia tabularis* A. *JUSS. Helv. Chim. Acta*, 1978, 174(5), 1814-1831

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, A. R. Gennaro, Ed., Mack Publishing Company [1990]; ISBN-13: 978-0912734040.

Rowe, RC, Sheskey, PJ, Owen, SC: Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd edition, A. Kibbe, Ed., APhA Publications, 5th edition (December 14, 2005), ISBN-13: 978-1582120584

Saad MMG, Iwagawaa T, Doe M, Nakatani M: A Swietenialides, novel ring D opened phragmalin limonoid orthoesters from *Swietenia mahogany* JACQ. *Tetrahedron* 2003, 59, 8027-33.

Sarigaputi C., Teerawatananond T., Pengpreecha S., Muangsin N., Pudhom K. Xylococcin E. *Acta Crystallographica*, Section E: Structure Reports Online, 2010, E66(6), o1348-o1349

Smith, MB and Smith, M: Organic Synthesis, 2<sup>nd</sup> edition, Mcgraw Hill, 2001, ISBN-13: 978-0070482425

Taylor D.A.H. Functional groups of bussein. *Chemistry & Industry* (London, United Kingdom), 1967, (14), 582

Taylor DAH: <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectra of some limonoids. Part I. The structure of procerin, an extractive from *Carapa procera*. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1974, 437-441

Warren, S and Wyatt, P: Organic Synthesis - Strategy and Control, Wiley-Blackwell, 2007, ISBN: 978-0471489405.

Warren, S and Wyatt, P: Organic Synthesis: The Disconnection Approach, 2<sup>nd</sup> edition. Wiley, 2009, ISBN-13: 978-0470712375.

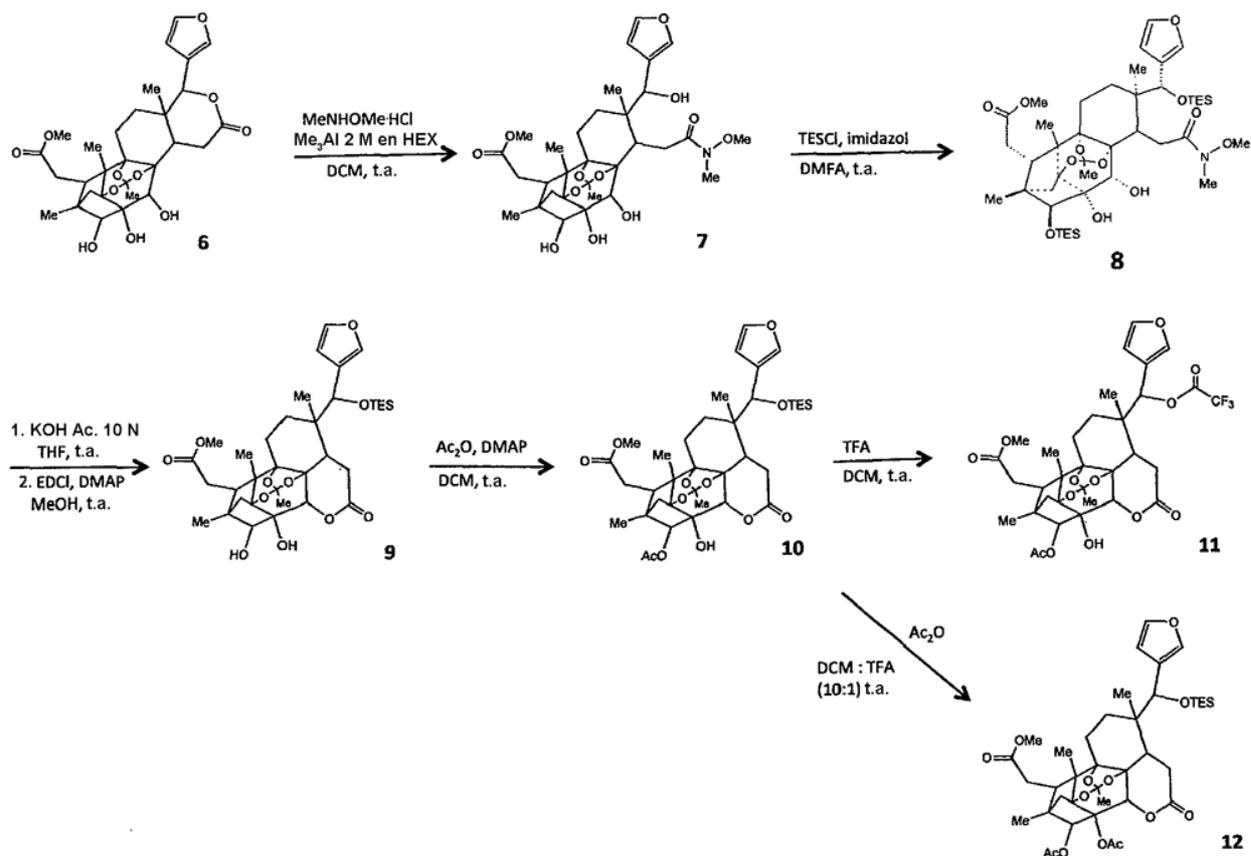
Yua, W. et al. A novel approach to the preparation of injectable emulsions by a spontaneous emulsification process. *International Journal of Pharmaceutics*-Volume 89, Issue 2, 15 January 1993, Pages 139-146.

Yi L, Bandu ML, Desaire H: Identifying lactone hydrolysis in pharmaceuticals. A tool for metabolite structural characterization. *Anal. Chem.* 2005), 77, 6655-63.

### Ejemplos

5

Ejemplo 1. síntesis de compuestos de estructura (5) partiendo de fragmalina



Esquema 1

En el esquema 1 se muestra un resumen de las etapas.

## 5 Compuesto 7

Se enfrió una suspensión de MeNHOMe·HCl (clorhidrato de O-dimetilhidroxilamina; N,O-dimetilhidroxilamina) (351 mg, 3,6 mmol) en DCM (diclorometano) (20 ml) en un baño de hielo y a esto le se añadió gota a gota Me<sub>3</sub>Al 2 M en HEX (trimetilaluminio en hexano) (3,5 ml, 7,2 mmol). Tras completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción durante 15 min. Se enfrió de nuevo la mezcla en un baño de hielo y a esto se le añadió una disolución de compuesto 6 (fragmalina) (200 mg, 0,36 mmol) en DCM. Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente (t.a.) durante 30 min, y luego se enfrió de nuevo en un baño de hielo. Se añadió una disolución acuosa de sal de Rochelle (tartrato de potasio y sodio, NaKC<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>6</sub>; también denominado en el presente documento "segnet") (30 ml) y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase acuosa con DCM (5 x 20 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre sulfato de sodio (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). Se evaporó la disolución a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc (acetato de etilo) para dar el compuesto 7 [es decir un ejemplo específico de la estructura (3)] [el rendimiento de 7 a partir de 6 fue del 45% (100 mg)] como un aceite incoloro.

20 EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 622,2871, C<sub>31</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>12</sub> requiere 622,2863.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.99 (3H, s); 1.10 and 1.11 (total 6H, both s); 1.35 (1H, br t, 14.5 Hz); 1.55 (3H, s); 1.55 (1H, d, 10.5 Hz); 1.68 (1H, dd, 2.7 and 14.5 Hz); 2.22 (1H dd, 3.9 and 16.0); 2.32 (2H, br t, 6.7 Hz); 2.39 (1H, dd, 9.4 and 16.0 Hz); 2.45 (2H, m); 2.90-2.98 (3H, m); 3.08-3.20 (3H, br s); 3.17 (3H, s); 3.40-3.55 (1H, m); 3.56 (3H, s); 3.72 (3H, s); 4.21 (1H, d, 8.6 Hz); 4.72 (1H, d, 9.4 Hz); 5.23 (1H, s); 6.49 (1H, d, 1.5 Hz); 7.33 (1H, t, 1.5 Hz) and 7.48 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 10.7; 14.7; 15.8; 20.1; 21.1; 23.8; 25.4; 29.4; 31.9; 32.2; 34.3; 35.8; 39.6; 40.0; 45.6; 45.8; 46.7; 51.9; 60.4; 69.5; 69.7; 78.9; 83.5; 110.2; 118.6; 126.9; 140.5; 142.4; 173.2; 174.7; 176.7.

Demostración de los requisitos para condiciones muy distintas para la formación de amida de Weinreb 7 a partir de 6

(fragmalina)

5 Para proporcionar 7 a partir de 6 se requirieron condiciones muy distintas; esto equivalía a aplicar las razones molares correctas de MeNHOMe·HCl, Me<sub>3</sub>Al y fragmalina, así como a la selección de un intervalo estrecho de tiempo y la temperatura apropiada, tal como resulta evidente a partir de los 12 experimentos (indicados n.º 1-12) en la siguiente tabla:

n.º	Condiciones	Resultado
1	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (4 eq.), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) (5 eq.), DCM, t.a., 16 h, luego calentamiento a 60°C durante 5 h	Recuperado 6; 7 no se formó.
2	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (6 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (5 eq.), DCM, de 0°C a t.a., 30 min	Recuperado 6; 7 no se formó.
3	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (12 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (12 eq.), DCM, de 0°C a t.a., 16 h	6 : 7 = 3 : 1 (proporción molar estimada mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta); 7 aislado mediante CCF preparativa, rendimiento de 7 de aproximadamente el 20%.
4	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (20 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (20 eq.), DCM, de 0°C a t.a., 2 días	6 : 7 = 14 : 1 (proporción molar estimada mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta)
5	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (12 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (15 eq.), DCM, de 0°C a t.a., 2 días	6 : 7 = 2,5 : 1 (proporción molar estimada mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta).
6	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al* 3 M en tolueno (20 eq.), DCM, 0°C, 1 h  *Lote nuevo de Me <sub>3</sub> Al	6 : 7 = 1 : 10 (proporción molar estimada mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta, no se identificaron otros subproductos significativos).
7	escala 100 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (20 eq.), DCM, 0°C - t.a., 60 min, se extinguió con segnet acuoso, extracción con EtOAc	Mezcla de productos, tal como se reveló mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta.
8	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (10 eq.), DCM, t.a., 40 min, se extinguió con segnet acuoso, extracción con EtOAc	Mezcla de productos, tal como se reveló mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta.
9	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (5 eq.), DCM, t.a. 60 min, se extinguió con segnet acuoso, extracción con EtOAc	Mezcla de productos, tal como se reveló mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta.
10	escala 20 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (20 eq.), DCM, t.a., 30 min, se extinguió con segnet acuoso, extracción con DCM	6 : 7 = 1 : 1 (proporción molar estimada mediante <sup>1</sup> H-RMN de la mezcla de reacción bruta), 7 aislado mediante CCF preparativa, rendimiento de 7 de aproximadamente el 40%.
11	escala 100 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (20 eq.), DCM, t.a., 30 min, se extinguió con segnet acuoso, extracción con DCM	7 aislado mediante cromatografía ultrarrápida, rendimiento de 7 del 51%.
12	escala 200 mg de 6, MeNHOMe·HCl (10 eq.), Me <sub>3</sub> Al 3 M en tolueno (20 eq.), DCM, t.a., 30 min, se extinguió con segnet acuoso, extracción con DCM	7 aislado mediante cromatografía ultrarrápida, rendimiento de 7 del 45% (también se recuperó el 34% de 6).

10 Obsérvese que para el experimento n.º 12 en la tabla anterior se recuperó el 34% del material de partida, sustancia 6 (fragmalina), que puede introducirse de nuevo en el procedimiento, aumentando por tanto de manera eficaz el rendimiento total para 7 por encima del rendimiento mencionado anteriormente del 45% para el procedimiento, cuando se repite de manera iterativa.

Obsérvese que la reacción no avanza con DBU como catalizador; sólo avanza cuando se usa Me<sub>3</sub>Al como catalizador. Además, la razón de MeNHOMe·HCl respecto a Me<sub>3</sub>Al es crítica (la mejor es una razón molar de 1:2) así como la temperatura y el tiempo son críticos; la mejor es temperatura ambiente y tiempos cortos de reacción (de 30 min a 1 h); otras razones molares o temperaturas avanzan con la formación de subproductos, o no permiten que la reacción avance del todo.

#### Compuesto 8

A una disolución de compuesto 7 (97 mg, 0,16 mmol) e imidazol (163 mg, 2,4 mmol) en DMF (dimetilformamida) (3 ml) se le añadió TESCI (cloruro de trietilsililo) (268 µl, 1,6 mmol) y se agitó la mezcla durante la noche. A esta mezcla de reacción se le añadió agua (20 ml) y se llevó el producto a EtOAc (30 ml). Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua (3 x 15 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó la disolución a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (2 : 1) para dar el compuesto 8 (91 mg, 70%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 834,4638, C<sub>43</sub>H<sub>72</sub>NO<sub>11</sub>Si<sub>2</sub> requiere 834,4644.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.46-0.53 (6H, m); 0.69-0.80 (6H, m); 0.89 (9H, t, 8.0 Hz); 0.92 (3H, s); 1.03 (9H, t, 7.8 Hz); 1.05 (3H, s); 1.10-1.30 (1H, m); 1.17 (3H, s); 1.49 (3H, s); 1.54-1.64 (3H, m); 1.74-1.79 (2H, m); 2.17 (1H, dd, 3.9 and 14.9 Hz); 2.29-2.38 (1H, m); 2.43 (1H, m); 2.68 (1H, d, 14.9 Hz); 2.75 (1H, s); 2.86 (1H, dd, 3.9 and 9.4 Hz); 3.15 (3H, s); 3.28 (1H, d, 9.8 Hz); 3.46 (1H, s); 3.53 (3H, s); 3.72 (3H, s); 3.80 (1H, br t, 13 Hz); 4.50 (1H, s); 5.19 (1H, s); 6.45 (1H, s); 7.33 (1H, s) and 7.39 (1H, s).

Obsérvese que la protección de los grupos hidroxilo en el carbono 17 y en el carbono 3 proporcionada por este ejemplo en la conversión de 7 en 8 sobre cualquiera de los grupos hidroxilo en el carbono 2 y 30 [numeración de átomos como en la estructura (2a) dada anteriormente] es una característica importante de esta invención, ya que esto permitió en la siguiente etapa (es decir la conversión de 8 en 9) implementar la hidrólisis de la amida de Weinreb para formar un ácido carboxílico libre y la formación de un nuevo anillo de lactona con el grupo hidroxilo en la posición 30 usando EDCI [1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida]; sin esta protección regioselectiva del grupo hidroxilo en la posición 17 podría volver a producirse la formación del anillo de lactona en la posición de partida.

#### Compuesto 9 (AJ-2105)

A una disolución de compuesto 8 (40 mg, 0,048 mmol) en THF (tetrahidrofurano) (4 ml) se le añadió hidróxido de potasio acuoso 10 M (KOH) (24,5 µl, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla at t.a. durante 24 h y a esto luego se le añadió bisulfato de potasio al 5% acuoso (KHSO<sub>4</sub>) (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml), se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se disolvió el producto en MeOH (metanol) (2 ml) y HOBt (1-hidroxibenzotriazol) (21 mg, 0,16 mmol) se añadió a la disolución seguido por DMAP (4-dimetilaminopiridina) (20 mg, 0,16 mmol) y EDCI [1-etil-3(3-dimetilaminopropil)carbodiimida] (31 mg, 0,16 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 6 h a t.a. y a esto se le añadió KHSO<sub>4</sub> al 5% acuoso (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (2 x 10 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (1 : 1) para dar el compuesto 9 (9,1 mg, 28%) como un aceite incoloro.

Nota 1: Se repitió el procedimiento cuatro veces adicionales comenzando con 34 - 44 mg del compuesto 8 para optimizarlo, variando la cantidad de KOH acuoso 10 M desde 5 hasta 15 equivalentes y sin HOBt, con rendimientos del compuesto 9 que oscilaron entre el 20 y el 63%.

Note2: Sorprendentemente el procedimiento proporciona una desprotección regioselectiva de la función hidroxilo en el carbono 3, lo que permite conseguir el compuesto deseado 10 en la siguiente etapa mediante acetilación en esta posición.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 675,3211, C<sub>35</sub>H<sub>51</sub>O<sub>11</sub>Si requiere 675,3200.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  0.46-0.53 (6H, m); 0.88 (9H, t, 7.8 Hz); 1.01 (3H, s); 1.10-1.30 (1H, m); 1.13 (3H, s); 1.20 (3H, s); 1.64 (3H, s); 1.65 (1H, d, 11.0 Hz); 1.75-1.95 (4H, m); 1.99 (1H, dd, 3.1 and 9.0 Hz); 2.28 (1H, dd, 3.1 and 16.4 Hz); 2.35-2.40 (1H, m); 2.45 (1H, dd, 9.8 and 16.0 Hz); 2.72 (1H, s); 2.73-2.78 (2H, m); 3.25 (1H, dd, 3.1 and 18.8 Hz); 3.65 (1H, s); 3.70 (3H, s); 4.96 (1H, s); 5.39 (1H, s); 6.44 (1H, s); 7.36 (1H, s) and 7.55 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  4.8; 5.2; 5.3; 6.6; 6.8; 7.0; 14.8; 15.6; 21.0; 21.4; 23.9; 27.4; 29.5; 34.0; 36.0; 36.2; 39.5; 39.9; 45.4; 45.7; 51.8; 69.5; 74.6; 78.5; 81.0; 83.3; 84.6; 84.7; 110.6; 118.5; 124.7; 141.2; 142.5; 169.4; 173.1.

#### Compuesto 10 (AJ-2106)

- 5 A una disolución de compuesto 9 (23 mg, 0,034 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió DMAP (17 mg, 0,016 mmol) seguido por  $\text{Ac}_2\text{O}$  (anhídrido acético) (65  $\mu\text{l}$ , 0,68 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 4 h y luego se le añadió bicarbonato de sodio acuoso 1 M ( $\text{NaHCO}_3$ ) (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml), y se secaron las fases orgánicas combinadas sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se evaporaron. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (1 : 1) para dar el compuesto 10 (22,5 mg, 92%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H) $^+$ : 717,2998,  $\text{C}_{37}\text{H}_{53}\text{O}_{12}\text{Si}$  requiere 717,3306.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  0.45-0.61 (6H, m); 0.89 (9H, t, 8.0 Hz); 0.92 (3H, s); 1.10-1.30 (1H, m); 1.12 (3H, s); 1.21 (3H, s); 1.64 (3H, s); 1.65-1.90 (4H, m); 1.91 (1H, d, 11.0 Hz); 1.94 (1H, dd, 3.1 and 8.2 Hz); 2.19 (1H, d, 15.6 Hz); 2.22 (3H, s); 2.42 (1H, m); 2.44 (1H, dd, 10.6 and 16.8 Hz); 2.78 (1H, dd, 8.2 and 18.0 Hz); 2.85 (1H, dd, 2.3 and 10.6 Hz); 3.30 (1H, dd, 3.1 and 18.4 Hz); 3.67 (3H, s); 4.83 (1H, s); 4.91 (1H, s); 5.24 (1H, s); 6.44 (1H, s); 7.36 (1H, s) and 7.46 (1H, s).

#### Compuesto 11 (GL-1203)

- 20 Se agitó una disolución de compuesto 10 (8 mg, 0,011 mmol) en una mezcla de DCM y TFA (ácido trifluoroacético) (2 ml, razón 10 : 1) a t.a. durante 18 h y luego se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (2 : 1) para dar el compuesto 11 (4 mg, 51%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H) $^+$ : 699,2256,  $\text{C}_{33}\text{H}_{38}\text{F}_3\text{O}_{13}$  requiere 699,2264.

$^1\text{H-NMR}$  (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 0.96 (3H, s); 1.17 (3H, s); 1.31 (3H, s); 1.3-1.5 (2H, m); 1.66 (3H, s); 1.84 (1H, d, 11.0 Hz); 1.96 (1H, d, 11.0 Hz); 1.9-2.1 (2H, m); 2.11 (1H, dd, 1.2 and 9.0 Hz); 2.21 (3H, s); 2.30 (1H, dd, 2.8 and 16.4 Hz); 2.49 (1H, dd, 9.4 and 16.0 Hz); 2.78 (1H, s); 2.86 (1H, dd, 9.0 and 18.4 Hz); 2.92 (1H, dd, 2.7 and 9.8 Hz); 2.99 (1H, dd, 1.6 and 18.4 Hz); 3.73 (3H, s); 4.87 (1H, s); 5.31 (1H, s); 6.09 (1H, s); 6.45-6.47 (1H, m); 7.42 (1H, s) and 7.72 (1H, s).

$^{13}\text{C-NMR}$  (150 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$ : 14.7; 15.6; 20.5; 21.1; 21.6; 23.7; 27.2; 31.2; 33.8; 37.3; 38.4; 39.7; 45.4; 45.6; 45.9; 52.0; 74.6; 75.0; 77.8; 79.3; 82.7; 83.8; 84.7; 108; 8; 114.3; 118.9; 119.3; 142.1; 143.5; 156.5; 167.5; 170.2; 172.6.

#### Compuesto 12 (GL-1243)

- 30 Se añadió anhídrido acético (10  $\mu\text{l}$ , 0,105 mmol) a una disolución de compuesto 10 (3 mg, 0,0042 mmol) en DCM (1 ml) seguido por TFA (0,1 ml). Se agitó la mezcla durante 3 h a t.a. y luego se evaporó a vacío. Se añadió  $\text{NaHCO}_3$  saturado (2 ml) al residuo y se extrajo el producto con EtOAc (2 x 2 ml). Se secó el extracto sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de HEX y EtOAc (1 : 1) para dar el compuesto 12 (2,2 mg, 69% como un aceite incoloro).

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 759,3406, C<sub>39</sub>H<sub>55</sub>O<sub>13</sub>Si requiere 759,3412.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.44-0.56 (6H, m); 0.88 (9H, t, 8.0 Hz); 0.94 (3H, s); 1.10-1.30 (1H, m); 1.12 (3H, s); 1.20 (3H, s); 1.63 (3H, s); 1.64-1.80 (2H, m); 1.77 (1H, d, 11.0 Hz); 1.82-1.90 (1H, m); 1.93 (1H, dd, 2.3 and 8.6 Hz); 1.98 (1H, d, 11.3 Hz); 2.11 (3H, s); 2.17 (1H, dd, 2.3 and 16.0 Hz); 2.26 (3H, s); 2.45 (1H, dd, 10.6 and 16.8 Hz); 2.77 (1H, dd, 9.0 and 18.4 Hz); 2.81 (1H, dd, 2.0 and 10.6 Hz); 3.42 (1H, dd, 2.7 and 18.4 Hz); 3.66 (3H, s); 4.87 (1H, s); 5.45 (2H, s); 6.46 (1H, s); 7.35 (1H, s) and 7.48 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 4.9; 5.2; 5.3; 6.6; 6.8; 7.0; 14.8; 16.0; 21.0; 20.9; 21.6; 21.8; 23.6; 24.8; 27.3; 30.4; 33.3; 35.8; 39.6; 40.4; 44.0; 46.2; 52.0; 70.6; 66.4; 74.7; 80.2; 80.9; 81.1; 83.7; 84.7; 110.8; 118.4; 125.3; 141.2; 142.6; 168.8; 170.0; 172.5.

#### 5 Cálculo del rendimiento total para 7, 8 y GL-1203 partiendo de fragmalina

Basándose en los rendimientos máximos en cada una de las etapas del ejemplo 3 se estiman los rendimientos de SAE5 y R306, de la siguiente manera:

Etapas	Rendimiento máximo % (fracción)
Compuesto 6 → Compuesto 7	45% (0,45)
Compuesto 7 → Compuesto 8	70% (0,70)
Compuesto 8 → Compuesto 9	63% (0,63)
Compuesto 9 → Compuesto 10	92% (0,92)
Compuesto 10 → Compuesto 11 (GL-1203)	51% (0,51)

10

A partir de esto puede calcularse un rendimiento total para GL-1203 a partir de fragmalina de la siguiente manera:

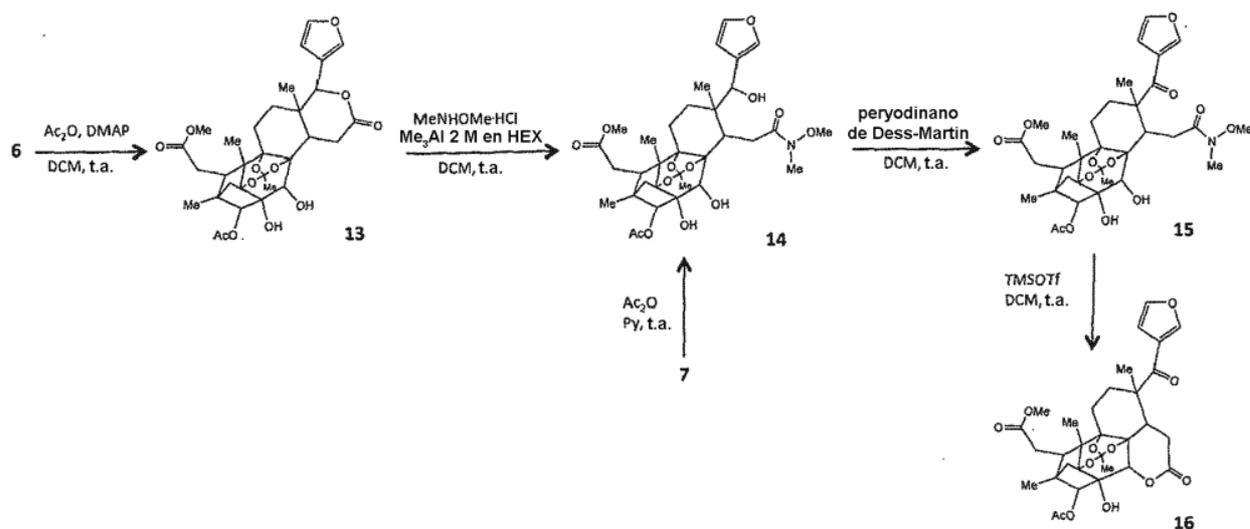
Rendimiento de 7: 0,45 (45%)

15 Rendimiento de 8:  $0,45 \times 0,70 = 0,315$  (31,5%)

Rendimiento de GL-1203:  $0,45 \times 0,70 \times 0,63 \times 0,92 \times 0,51 = 0,0931$  (9,31%)

20

Ejemplo 2. síntesis de compuestos de estructura (5) partiendo de fragmalina a través de fragmalina acilada



## Esquema 2

En el esquema 2 se muestra un resumen de las etapas.

### 5 Compuesto 13

Se añadió anhídrido acético (0,17 ml, 1,8 mmol) y DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol) a una disolución de compuesto 6 (fragmalina) (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h a t.a. y luego se repartió entre  $\text{KHSO}_4$  acuoso al 5% (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se filtró y se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de HEX y EtOAc (1 : 1 después 1 : 0) para dar el compuesto 13 (75 mg, 68%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 603,2444,  $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{O}_{12}$  requiere 603,2441.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  0.94 (3H, s); 1.07 (3H, s); 1.14 (3H, s); 1.20-1.30 (1H, m); 1.59 (1H, d, 11.0 Hz); 1.63 (3H, s); 1.73 (1H, d, 11.0 Hz); 1.92 (1H, d, 11.0 Hz); 1.96-1.99 (1H, m); 2.11 (3H, s); 2.26 (1H, dd, 3.1 and 16.4 Hz); 2.42 (2H, m); 2.46 (1H, dd, 9.4 and 16.4 Hz); 2.63 (1H, dd, 10.2 and 19.6 Hz); 2.86 (1H, s); 3.09 (1H, dd, 2.7 and 9.4 Hz); 3.21 (1H, d, 7.4 Hz); 3.40 (1H, dd, 1.6 and 19.2 Hz); 3.71 (3H, s); 4.57 (1H, d, 7.4 Hz); 4.70 (1H, s); 5.54 (1H, s); 6.49 (1H, d, 1.6 Hz); 7.42 (1H, t, 1.8 Hz) and 7.52 (1H, s).

Obsérvese que la conversión de 6 en 13 es un ejemplo de acilación regioselectiva del grupo hidroxilo en el carbono en la posición 3 sobre los grupos hidroxilo en el carbono 2 y 30; esta acilación regioselectiva fue necesaria para proporcionar protección del grupo hidroxilo en el carbono 3 ya que cuando no se protegió, en la siguiente etapa de oxidación (véase a continuación) dio como resultado la oxidación innecesaria del grupo hidroxilo en el carbono 3 lo que condujo a la destrucción de esqueleto de la fragmalina completo. Además, la acilación regioselectiva que deja el grupo hidroxilo en el carbono 30 sin afectar fue una característica necesaria para permitir el cierre del anillo de lactona con este grupo hidroxilo (véase a continuación). Por tanto, por consiguiente la acilación regioselectiva

demostrada en esta etapa y su generalización tal como se describió en esta patente anteriormente, es una característica importante, que no era previsible por ninguna técnica anterior. [Las numeraciones de átomos son como en la estructura (2b) anterior.]

#### 5 Compuesto 14

*Método A, a partir del compuesto 7:* se agitó una disolución de compuesto 7 (65 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de piridina (Py) (2 ml) y anhídrido acético (0,65 ml) durante 11 h a t.a. Se diluyó la mezcla con KHSO<sub>4</sub> al 10% (20 ml) y se llevó el producto a EtOAc (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 14 (15 mg, 22%) como un aceite incoloro.

*Método B, a partir del compuesto 13:* se enfrió en un baño de hielo una suspensión de MeNHOMe-HCl (121 mg, 1,24 mmol) en DCM (10 ml) y a esto se le añadió gota a gota Me<sub>3</sub>Al 2 M en HEX (1,24 ml, 2,48 mmol). Tras completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 15 min. Se enfrió de nuevo la mezcla en un baño de hielo y a esto se le añadió una disolución de compuesto 13 (75 mg, 0,124 mmol) en DCM (5 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 30 min, luego se enfrió de nuevo en un baño de hielo. Se añadió una disolución acuosa de sal de Rochelle (100 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó la disolución a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 14 (27 mg, 33%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 664,2959, C<sub>33</sub>H<sub>46</sub>NO<sub>13</sub> requiere 664,2969

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.93 (3H, s); 1.10 and 1.11 (total 6H, both s); 1.40 (1H, broad t, 14.9 Hz); 1.56 (3H, s); 1.60-1.73 (2H, m); 1.85 (1H, dt, 2.8 and 14.6 Hz); 1.90 (1H, d, 11.0 Hz); 2.16-2.26 (1H, m); 2.21 (3H, s); 2.37-2.46 (2H, m); 2.45 (1H, m); 2.84-3.08 (4H, m); 3.18 (3H, s); 3.40-3.54 (2H, m); 3.66 (3H, s); 3.71 (3H, s); 4.54 (1H, d, 8.4 Hz); 4.72 (1H, s); 5.21 (1H, s); 6.53 (1H, d, 1.5 Hz); 7.37 (1H, t, 1.5 Hz) and 7.48 (1H, s).

#### 35 Compuesto 15

Se añadió una disolución 0,39 M de peryodinato de Dess-Martin (1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benciodoxol-3(1H)-ona) en DCM (0,18 ml, 0,069 mmol) a una disolución de compuesto 14 (15 mg, 0,023 mmol) en DCM (1,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 30 min y luego se diluyó con hidrosulfito de sodio acuoso al 10% (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) (10 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 10 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 15 (8,2 mg, 54%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 662,2807, C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>13</sub> requiere 662,2812.

HRMS (M+H)<sup>+</sup>: 662.2807, C<sub>33</sub>H<sub>44</sub>NO<sub>13</sub> requires 662.2812.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.92 (3H, s); 1.14 (3H, s); 1.24-1.27 (4H, m); 1.52 (3H, s); 1.70 (1H, d, 11.0 Hz); 1.73 (1H, dt, 4.3 and 14.9 Hz); 1.88 (1H, d, 10.6 Hz); 2.17 (3H, s); 2.28 (1H, dd, 3.5 and 16.0 Hz); 2.32-2.54 (3H, m); 2.43 (2H, m); 2.69 (1H, br t, 4.3 Hz); 2.92-3.00 (2H, m); 3.13 (3H, s); 3.61 (3H, s); 3.62 (3H, s); 3.70-3.77 (1H, m); 4.43 (1H, d, 6.7 Hz); 4.66 (1H, s); 6.80 (1H, d, 2.0 Hz); 7.42 (1H, t, 1.2 Hz) and 8.00 (1H, s).

#### 40 Compuesto 16 (SAE6)

Se añadió trimetilsililtrifluorometanosulfonato (TMSOTf) (7 µl, 0,038 mmol) a una disolución de compuesto 15 (5 mg, 0,0076 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 17 h y se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 3 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante CCF preparativa sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 16 (2 mg, 44%) como un aceite incoloro.

Nota: Se repitió la reacción dos veces adicionales comenzando con 7 - 14 mg de compuesto 15, y siendo el tiempo de reacción de 2 h. El rendimiento del compuesto 16 fue del 43%. Usando ZnCl<sub>2</sub> o BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O o mezcla de THF y KHSO<sub>4</sub> acuoso al 5% en vez de TMSOTf no dio como resultado el producto deseado 16.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 601,2280, C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>O<sub>12</sub> requiere 601,2285.

<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.91 (3H, s); 1.11 (3H, s); 1.49 (3H, s); 1.20-1.40 (1H, m); 1.67 (3H, s); 1.78-1.85 (2H, m); 1.93 (1H, d, 11.0 Hz); 1.96 (1H, dd, 3.9 and 8.6 Hz); 2.11 (1H, dd, 3.1 and 16.0 Hz); 2.15-2.22 (2H, m); 2.29 (3H, s); 2.31-2.36 (1H, M); 2.61 (1H, dd, 3.5 and 9.8 Hz); 2.73 (1H, dd, 3.1 and 17.6 Hz); 2.79 (1H, dd, 8.2 and 17.6 Hz); 2.89 (1H, s); 3.54 (3H, s); 4.82 (1H, s); 5.41 (1H, s); 7.43 (1H, s); 7.43 (1H, s) and 8.08 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 14.7; 15.4; 20.8; 21.3; 23.6; 24.8; 24.9; 28.0; 31.6; 33.7; 36.5; 39.9; 44.9; 45.9; 48.9; 51.4; 51.5; 79.8; 74.9; 77.7; 83.1; 84.0; 84.4; 109.8; 118.9; 124.3; 143.3; 146.8; 168.8; 172.2; 199.0.

5

Cálculo del rendimiento total para 14, 15 y SAE6 partiendo de fragmalina

Basándose en los rendimientos máximos de cada una de las etapas del ejemplo 3 se estiman los rendimientos de SAE5 y R306, de la siguiente manera:

10

Etapa	Rendimiento máximo % (fracción)
Compuesto 6 → Compuesto 13	68% (0,68)
Compuesto 13 → Compuesto 14; Método B	33% (0,33)
Compuesto 14 → Compuesto 15	54% (0,54)
Compuesto 15 → Compuesto 16 (SAE6)	44% (0,44)

A partir de esto puede calcularse un rendimiento total para los compuestos 14, 15 y SAE6 a partir de fragmalina de la siguiente manera:

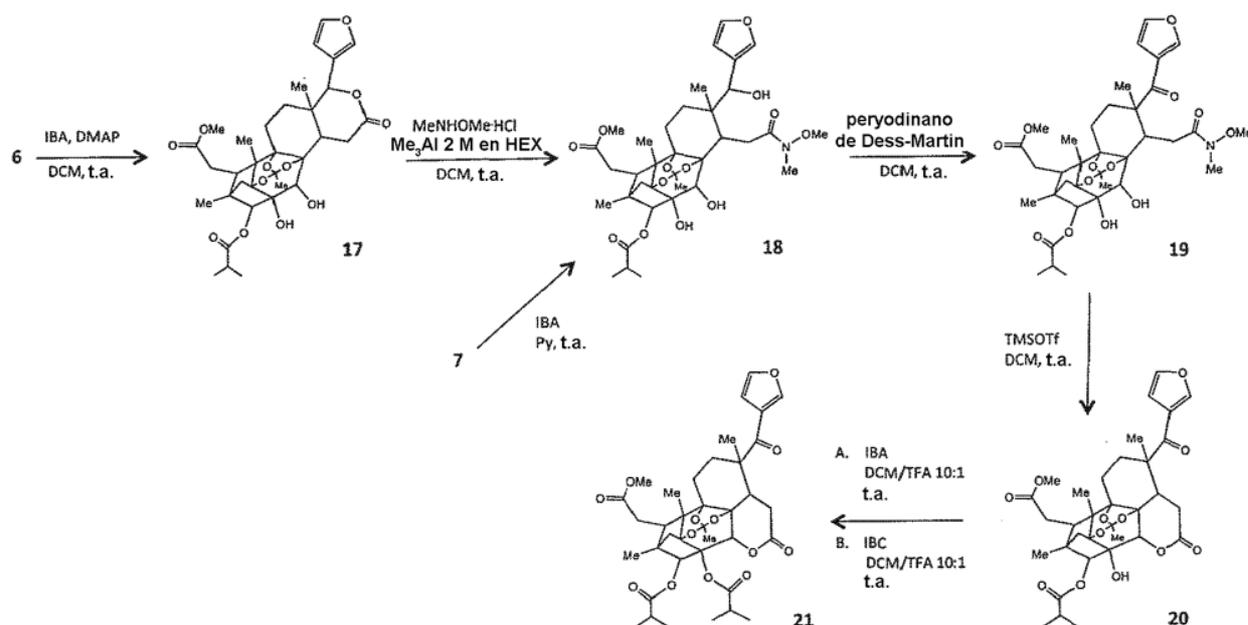
15 Rendimiento de 14:  $0,68 \times 0,33 = 0,2244$  (22,44%)

Rendimiento de 15:  $0,68 \times 0,33 \times 0,54 = 0,1211$  (12,11%)

Rendimiento de SAE6:  $0,68 \times 0,33 \times 0,54 \times 0,44 = 0,0533$  (5,33%)

20

Ejemplo 3. síntesis de compuestos de estructura (5) partiendo de fragmalina a través de fragmalina isobutilada



**Esquema 3**

En el esquema 3 se muestra un resumen de las etapas.

#### Compuesto 17

5 Se añadió anhídrido isobutírico [IBA; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCO)<sub>2</sub>O], (0,3 ml, 1,8 mmol) y DMAP (4,4 mg, 0,036 mmol) a una disolución de compuesto 6 (fragmalina) (100 mg, 0,18 mmol) en DCM (5 ml). Se agitó la mezcla durante 2 h a t.a. y luego se repartió entre KHSO<sub>4</sub> acuoso al 5% (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separó la fase orgánica y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se filtró y se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de HEX y EtOAc (1 : 1 luego 1 : 0) para dar el compuesto 17 como un aceite incoloro.

Nota: se repitió esta reacción cinco veces, con rendimientos del 56% al 93% de compuesto 17, comenzando con de 100 a 200 mg de compuesto 6.

15 EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 631,2751, C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>O<sub>12</sub> requiere 631,2754.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.94 (3H, s); 1.04 (3H, s); 1.15 (3H, s); 1.17-1.19 (1H, m); 1.20 (6H, dd, 2.3 and 7.0 Hz); 1.62-1.65 (1H, m); 1.63 (3H, s); 1.74 (1H, d, 10.6 Hz); 1.93 (1H, d, 10.6 Hz); 1.97 (1H, dd, 1.6 and 10.2 Hz); 2.26 (1H, dd, 2.7 and 16.4 Hz); 2.47 (1H, dd, 9.4 and 16.4 Hz); 2.43 (2H, m); 2.59 (1H, septet, 7.0 Hz); 2.62 (1H, dd, 10.2, 19.2 Hz); 2.86 (1H, t, 3.5 Hz); 3.11 (1H, dd, 2.7 and 9.4 Hz); 3.19 (1H, d, 7.0 Hz); 3.41 (1H, dd, 1.6 and 19.2 Hz); 3.70 (3H, s); 4.58 (1H, d, 7.0 Hz); 4.69 (1H, s); 5.55 (1H, s); 6.48 (1H, d, 1.6 Hz); 7.42 (1H, t, 1.6 Hz) and 7.51 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 14.3; 16.0; 18.5; 18.9; 19.9; 21.2; 25.2; 27.1; 29.1; 33.7; 34.4; 34.5; 37.2; 39.5; 42.2; 45.3; 45.6; 52.0; 69.1; 77.8; 78.4; 82.7; 84.1; 86.1; 86.8; 109.6; 119.0; 121.4; 140.2; 142.8; 171.1; 172.9; 175.9.

#### 20 Compuesto 18

*Método A, a partir del compuesto 7:* se agitó una disolución de compuesto 7 (65 mg, 0,1 mmol) en una mezcla de Py (2 ml) e IBA (0,166 ml, 1,0 mmol) durante 11 h a t.a. Se diluyó la mezcla con KHSO<sub>4</sub> al 10% (20 ml) y se llevó el producto a EtOAc (10 ml). Se separó la fase orgánica, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se evaporó. Se purificó el producto mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 18 como un aceite incoloro. Sin embargo, el rendimiento del compuesto 18 según esta ruta fue bajo debido a la formación de muchos subproductos.

30 *Método B, a partir del compuesto 17:* se enfrió en un baño de hielo una suspensión de MeNHOMe·HCl (121 mg, 1,24 mmol) en DCM (10 ml) y a esto se le añadió gota a gota Me<sub>3</sub>Al 2 M en HEX (1,24 ml, 2,48 mmol). Tras completarse la adición, se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la reacción durante 15 min. Se enfrió de nuevo la mezcla en un baño de hielo y a esto se le añadió una disolución de compuesto 17 (75 mg, 0,119 mmol) en DCM (5 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 30 min y luego se enfrió de nuevo en un baño de hielo. Se añadió una disolución acuosa de sal de Rochelle (100 ml) y se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con EtOAc (3 x 20 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó la disolución a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 18 como un aceite incoloro.

40 Nota: la reacción según el principio del método B de este ejemplo se repitió 13 veces adicionales con variaciones sistemáticas de la razón molar de Me<sub>3</sub>Al frente a MeNHOMe·HCl, comenzando con entre 100 - 200 mg de compuesto 17 y usando tiempos de reacción de entre 30 min y 16 horas a t.a.; alcanzando el rendimiento del compuesto 18 de manera máxima el 39%.

45 Nota: en aras de esta patente, se prefiere el método B de este ejemplo, que parte del compuesto 17, sobre el método A de este ejemplo que parte del compuesto 7, para obtener el compuesto 18.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 692,3287, C<sub>35</sub>H<sub>50</sub>NO<sub>13</sub> requiere 692,3282.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 0.93 (3H, s); 1.09 (3H, s); 1.11 (3H, s); 1.26 (6H, dd, 7.0 and 8.6 Hz); 1.44 (1H, broad t, 14.9 Hz); 1.56 (3H, s); 1.69-1.77 (2H, m); 1.83-1.90 (1H, m); 1.91 (1H, d, 10.6 Hz); 2.24 (1H, dd, 2.7 and 16.4 Hz); 2.40-2.47 (2H, m); 2.67 (1H, septet, 7.0 Hz); 2.83 (1H, br s); 2.85 (1H, br s); 2.86 (1H, s); 2.96 (1H, dd, 5.9 and 15.7 Hz); 3.07 (1H, dd, 2.3 and 10.2 Hz); 3.17 (3H, s); 3.38 (1H, d, 9.0 Hz); 3.48 (1H, bs); 3.66 (3H, s); 3.71 (3H, s); 4.58 (1H, d, 8.6 Hz); 4.72 (1H, s); 5.17 (1H, d, 3.1 Hz); 6.53 (1H, d, 1.6 Hz); 7.37 (1H, t, 1.6 Hz) and 7.49 (1H,s).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS): δ 14.3; 15.9; 18.9; 20.0; 23.4; 20.8; 25.4; 29.0; 29.7; 32.2; 32.6; 34.0; 34.4; 37.2; 39.6; 40.0; 45.3; 45.5; 46.0; 51.9; 61.3; 70.0; 70.6; 78.1; 83.1; 84.0; 86.8; 88.4; 110.3; 118.6; 126.9; 140.0; 142.3; 172.7; 176.3.

5 *Demostración de los requisitos para condiciones muy distintas para la formación de la amida de Weinreb 18 a partir de 17*

10 Para proporcionar 18 a partir de 17 se requirieron condiciones muy distintas; esto equivalía a aplicar las razones molares correctas de MeNHOMe·HCl, Me<sub>3</sub>Al y 17, así como a la selección de un intervalo estrecho de tiempo tal como resulta evidente a partir de los 12 experimentos (indicados n.º 1-10) en la siguiente tabla. (Las condiciones para los experimentos fueron las siguientes: para los 12 experimentos 25 mg de compuesto 17; para los experimentos n.º 1-10 MeNHOMe·HCl : se varió Me<sub>3</sub>Al tal como se indica en la siguiente tabla; las otras condiciones tal como se detallaron anteriormente "Método B, a partir del compuesto 17"). Además, en el experimento n.º 11 se intercambió Me<sub>3</sub>Al por Me<sub>2</sub>AlCl y en el experimento n.º 12 se intercambió Me<sub>3</sub>Al por Et<sub>3</sub>Al; las otras condiciones fueron como bajo el "Método B, a partir del compuesto 17":

n.º	Reactivo	MeNHOMe·HCl	Tiempo, h	Rendimiento de 18, %	Recuperación de 17, %
1	Me <sub>3</sub> Al (2 equiv.)	1,5 equiv.	0,5	0	87
2	Me <sub>3</sub> Al (10 equiv.)	5 equiv.	1	14	70
3	Me <sub>3</sub> Al (10 equiv.)	5 equiv.	1,5	37	26
4	Me <sub>3</sub> Al (10 equiv.)	5 equiv.	16	0	17 no se intentó recuperar
5	Me <sub>3</sub> Al (10 equiv.)	5 equiv.	16	11	14
6	Me <sub>3</sub> Al (20 equiv.)	10 equiv.	0,5	39	28
7	Me <sub>3</sub> Al (20 equiv.)	10 equiv.	1	32	35
8	Me <sub>3</sub> Al (20 equiv.)	10 equiv.	1,5	0	98
9	Me <sub>3</sub> Al (20 equiv.)	10 equiv.	2	0	93
10	Me <sub>3</sub> Al (30 equiv.)	15 equiv.	1	12	39
11	Me <sub>2</sub> AlCl (6 equiv.)	5 equiv.	1	0	82
12	Et <sub>3</sub> Al (10 equiv.)	5 equiv.	6	0	73

20 Por tanto, tal como se observa a partir de la tabla con cantidades equivalentes menores de Me<sub>3</sub>Al y MeNHOMe·HCl no se formó el producto deseado 18, así como con cantidades equivalentes altas de Me<sub>3</sub>Al y MeNHOMe·HCl el rendimiento se redujo de manera drástica. La razón óptima de Me<sub>3</sub>Al : MeNHOMe·HCl es 2:1 y existe una estrecha ventana de tiempo que depende de la razón molar de Me<sub>3</sub>Al : MeNHOMe·HCl. Con tiempo demasiado corto no se forma el producto deseado 18 mientras que también con tiempos de reacción demasiado largos no se forma el producto deseado 18. El rendimiento más alto de 18, 39%, se logró para el experimento n.º 6. Obsérvese que para el experimento n.º 6 se recuperó el 28% del material de partida 17, que puede introducirse una vez más en el procedimiento, aumentando por tanto de manera eficaz el rendimiento total para 18 por encima del rendimiento mencionado anteriormente del 39%, para el procedimiento cuando se repite de manera iterativa.

25 Obsérvese además que el intercambio de Me<sub>3</sub>Al con Me<sub>2</sub>AlCl (n.º 11) o Et<sub>3</sub>Al (n.º 12) como catalizador no tuvo éxito; esto además demuestra el estricto requisito de aditivo para que la reacción proceda a producir el producto deseado 18.

### 30 Compuesto 19 (LG-1725)

35 Se añadió una disolución 0,39 M de peryodinato de Dess-Martin en DCM (0,18 ml, 0,069 mmol) a una disolución de compuesto 18 (15 mg, 0,022 mmol) en DCM (1,8 ml). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 30 min y se diluyó con Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> acuoso al 10% (10 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 10 ml) y se secó la fase orgánica

combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice, eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 19 como un aceite incoloro.

5 Nota: se repitió esta reacción seis veces comenzando con 23 - 49 mg de compuesto 18 usando entre 30 min y una hora de tiempo de reacción a t.a., con rendimientos del compuesto 19 del 54 - 90%.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 690,3129,  $\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{NO}_{13}$  requiere 690,3126.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  0.86 (3H, s); 1.12 (3H, s); 1.20 (6H, dd, 1.6 and 7.0 Hz); 1.51 (3H, s); 1.55 (3H, s); 1.71 (1H, d, 11.0 Hz); 1.83-1.98 (3H, m); 2.20-2.27 (2H, m); 2.24 (1H, m); 2.36-2.45 (2H, m); 2.61 (1H, septet, 7.0 Hz); 2.74 (1H, t, 4.7 Hz); 2.87 (1H, dd, 3.1 and 9.4 Hz); 3.03-3.12 (1H, m); 3.14 (3H, s); 3.57 (3H, s); 3.65 (3H, s); 3.70 (1H, bs); 4.11 (1H, bs); 4.35 (1H, d, 5.1 Hz); 4.69 (1H, s); 6.76 (1H, d, 2.0 Hz); 7.42 (1H, t, 1.6 Hz) and 8.0 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  14.6; 15.9; 18.6; 18.8; 20.7; 24.8; 25.5; 28.3; 31.3; 32.4; 34.2; 34.4; 36.8; 39.6; 44.4; 45.2; 45.7; 50.4; 51.7; 61.2; 68.7; 78.1; 83.7; 84.2; 86.2; 87.6; 110.6; 118.7; 125.9; 143.1; 146.9; 171.1; 172.8; 175.9 and 200.7.

10 Se realizó HPLC analítica de LG-1725 en un sistema Waters (estación de trabajo Millenium32, módulo de separación 2690, detector de red de fotodiodos 996) equipado con una columna HiCrom LiCrospher RP18-5 (4,6 x 250 mm). La velocidad de flujo fue de 0,3 ml/min, detección UV a 220 nm para control de pureza, eluyente MeCN/agua con gradiente desde el 37% hasta el 100% de MeCN durante 45 min. Se eluyó LG-1725 a 18,57 min; 15 pureza mejor que el 95% (figura 5); máxima absorción UV a 198,4 y 258,5 nM.

#### Compuesto 20 (SAE5)

20 Se añadió TMSOTf (7  $\mu\text{l}$ , 0,038 mmol) a una disolución de compuesto 19 (5 mg, 0,0072 mmol) en DCM (1 ml). Se agitó la mezcla a t.a. durante 17 h y se diluyó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso saturado (3 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 3 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante CCF preparativa sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 20 (SAE5) como un aceite incoloro.

25 Nota: se repitió esta reacción cuatro veces comenzando con 21 - 39 mg de compuesto 19, y siendo el tiempo de reacción sólo de 30 min. Los rendimientos del compuesto 20 variaron entre el 35 - 50%.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 629,2590,  $\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{O}_{12}$  requiere 629,2598.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  0.90 (3H, s); 1.11 (3H, s); 1.13-1.28 (1H, m); 1.38 (6H, d, 7.0 Hz); 1.48 (3H, s); 1.67 (3H, s); 1.73-1.85 (2H, m); 1.94 (1H, d, 11Hz); 1.96 (1H, dd, 3.9 and 9.0 Hz); 2.11 (1H, dd, 2.7 and 15.7 Hz); 2.17-2.24 (2H, m); 2.31 (1H, dd, 9.8 and 15.7 Hz); 2.60 (1H, dd, 3.1 and 9.8 Hz); 2.69-2.81 (3H, m); 2.91 (1H, s); 3.52 (3H, s); 4.82 (1H, s); 5.38 (1H, s); 6.79 (1H, d, 1.2 Hz); 7.43 (1H, t, 1.6 Hz) and 8.1 (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS):  $\delta$  14.7; 15.6; 18.7; 18.8; 21.5; 24.9; 25.0; 28.1; 31.8; 33.9; 34.7; 37.1; 40.0; 45.3; 46.1; 49.1; 51.5; 51.6; 75.1; 77.9; 79.9; 83.1; 84.1; 84.3; 110.0; 119.0; 124.4; 143.5; 147.0; 168.7; 172.4; 175.9 and 199.1.

30 Se realizó HPLC analítica de SAE5 en un sistema Waters (estación de trabajo Millenium32, módulo de separación 2690, detector de red de fotodiodos 996) equipado con una columna HiCrom LiCrospher RP18-5 (4,6 x 250 mm). Velocidad de flujo 0,3 ml/min, detección UV a 220 nm para control de pureza, eluyente MeCN/agua con gradiente desde el 40% hasta el 90% de MeCN durante 50 min. El tiempo de elución fue de 36,36 min, pureza del 100,0% (figura 6). Máxima UV absorción a 198,4 y 259,7 nM; hombro afilado a 215,2 nM

#### Compuesto 21 (R306)

*Método A:* se disolvió el compuesto 20 (5 mg, 0,00796 mmol) en una mezcla de DCM y TFA (10 : 1, 1 ml) y se añadió IBA (13,2 µl, 0,08 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h y luego se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 3 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante CCF preparativa sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 21 (4,6 mg, 83%) como un aceite incoloro.

Nota: se repitió el método A de este ejemplo dos veces adicionales comenzando con 5 - 8 mg de compuesto 20, sin embargo con el intercambio de TFA a TMSOTf (1 eq.); siendo la cantidad de anhídrido isobutírico (IBA) usado de 10 equivalentes y siendo el tiempo de reacción de 30 min a t.a.; con rendimientos del compuesto 21 del 80 - 94%.

*Método B:* se disolvió el compuesto 20 (5 mg, 0,00796 mmol) en una mezcla de DCM y TFA (10:1,1 ml) y se añadió cloruro de isobutirilo [IBC; (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CC(O)Cl], (8,5 µl, 0,08 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. durante 16 h, se diluyó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml). Se extrajo el producto con EtOAc (3 x 3 ml) y se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Se evaporó el extracto y se purificó el residuo mediante CCF preparativa sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto 21 (4,8 mg, 86%) como un aceite incoloro.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 699,2992, C<sub>37</sub>H<sub>47</sub>O<sub>13</sub> requiere 699,3016.

<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ 0.9 (3H, s), 1.10 (3H, s), 1.16 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.19 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.37 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.38 (3H, d, J = 7.4 Hz), 1.39 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.62 (3H, s), 1.80 (1H, d, J = 11.1 Hz), 1.83 (1H, m), 1.96 (1H, dd, J = 1.7, 8.1 Hz), 2.00 (1H, d, J = 11.1 Hz), 2.08 (1H, dd, J = 9.8, 15.5), 2.11 (1H, m), 2.17 (1H, m), 2.32 (1H, dd, J = 2.4, 15.5 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 2.4, 9.8 Hz), 2.59 (1H, septet, J = 6.9 Hz), 2.71 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.78 (1H, septet, J = 7.4 Hz), 3.51 (3H, s), 5.37 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.79 (1H, dd, J = 1.9, 0.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 1.9, 1.4 Hz), 8.06 (1H, dd, J = 1.4, 0.8 Hz).

<sup>13</sup>C NMR (150.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 25°C): δ 199.0 (C<sub>17</sub>), 175.8 (C=O), 175.3 (C=O), 172.3 (C<sub>7</sub>), 169.0 (C<sub>16</sub>), 147.1 (C<sub>21</sub>), 143.4 (C<sub>23</sub>), 124.6 (C<sub>20</sub>), 118.6 (C<sub>31</sub>), 110.1 (C<sub>22</sub>), 84.4 (C<sub>1</sub>), 83.7 (C<sub>9</sub>), 83.3 (C<sub>2</sub>), 80.4 (C<sub>17</sub>), 79.7 (C<sub>8</sub>), 74.8 (C<sub>30</sub>), 51.7 (CH<sub>3</sub>O<sup>-</sup>), 51.6 (C<sub>13</sub>), 49.1 (C<sub>14</sub>), 46.6 (C<sub>10</sub>), 46.2 (C<sub>4</sub>), 40.8 (C<sub>29</sub>), 35.9 (C<sub>5</sub>), 35.1 (CH), 34.8 (CH), 33.6 (C<sub>6</sub>), 31.4 (C<sub>12</sub>), 28.4 (C<sub>15</sub>), 25.0 (C<sub>11</sub>), 24.5 (C<sub>18</sub>), 21.3 (C<sub>32</sub>), 19.0 (CH<sub>3</sub>), 18.9 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>), 16.0 (C<sub>19</sub>), 15.0 (C<sub>28</sub>).

#### Cálculo del rendimiento total para el compuesto 18, 19, SAE5 y R306 partiendo de fragmalina

Basándose en los rendimientos máximos de cada una de las etapas del ejemplo 3 pueden calcularse los rendimientos aproximados de SAE5 y R306 de la siguiente manera:

Etapas	Rendimiento máximo % (fracción)
Compuesto 6 → Compuesto 17	93% (0,93)
Compuesto 17 → Compuesto 18; Método B	37% (0,39)
Compuesto 18 → Compuesto 19	90% (0,90)
Compuesto 19 → Compuesto 20 (SAE5)	50% (0,50)
Compuesto 20 → Compuesto 21 (R306); Método A	94% (0,94)

A partir de esto pueden calcularse unos rendimientos totales de la siguiente manera:

Rendimiento de 18:  $0,93 \times 0,39 = 0,3627$  (36,37%)

Rendimiento de 19:  $0,93 \times 0,39 \times 0,90 = 0,3264$  (33,64%)

Rendimiento de SAE5:  $0,93 \times 0,39 \times 0,90 \times 0,50 = 0,1632$  (16,32%)

Rendimiento de R306:  $0,93 \times 0,39 \times 0,90 \times 0,50 \times 0,94 = 0,1534$  (15,34%)

#### Ejemplo 4. efecto inductor de la agresión de compuesto 19 (LG-1725)

Se disolvió el compuesto 19 (LG-1725) del ejemplo 3 en aceite de oliva y se inyectó por vía subcutánea en seis ratones macho cada día durante tres días consecutivos a la dosis de 0,4 mg/kg (en 100 µl de aceite de oliva). Seis ratones de control se operaron de manera simulada y se les inyectó aceite de oliva sólo. Entonces se paró el tratamiento. Luego en los días 4, 7 y 14 se presentaron los animales a ratones hembra cebados con 50 µg/kg de β-estradiol 48 horas antes del comienzo de la prueba, y luego con 2 mg/kg de progesterona 4 ½ horas antes de la prueba, cada uno mediante inyección subcutánea (los compuestos se disolvieron en aceite de oliva) a un volumen de 1 ml/kg, para hacerlos sexualmente receptivos, con el fin de realizar una prueba de comportamiento sexual habitual, usando el método descrito en el ejemplo 5.

Muy sorprendentemente, el LG-1725 no indujo ningún comportamiento sexual aumentado tal como se había esperado; en cambio indujo un comportamiento agresivo extremo de un tipo que no se presenta en ratones macho normales. Por tanto, los ratones macho normales presentados a hembras receptivas sexualmente no presentarán o sólo de manera ocasional comportamiento agresivo dirigido hacia la hembra; en cambio se observan montas y otra actividad sexual. Sin embargo, los animales tratados con LG-1725 mostraron un comportamiento agresivo pronunciado dirigido hacia la hembra que ascendió a ataques físicos dirigidos hacia la hembra, compuestos de mordeduras de ataque de la hembra y saltos ofensivos (incluyendo saltos laterales) hacia la hembra. El número de este tipo de ataques agresivos (independientemente del tipo) se contó a lo largo de un periodo de 1 hora que siguió a la presentación de los ratones macho a los ratones hembra. Los resultados se muestran en la figura 1 para el grupo tratado con LG-1725 y se comparan con el grupo operado de manera simulada (control). Tal como se observa a partir de la figura, en el 4º día el número promedio de comportamientos agresivos ascendió hasta 15,0 para el grupo tratado con LG-1725 durante el periodo de observación de 1 h; oscilando el número de ataques agresivos entre 9 y 17 para los seis animales individuales en el grupo). Esto contrastó de manera considerable con el grupo de control para el que el número promedio de comportamientos agresivos ascendió a 0,33 (que de hecho no fueron ninguno para todos los machos excepto para uno que mostró dos ataques agresivos durante el periodo de observación de 1 h). El efecto inducido por LG-1725 en el 4º día fue muy significativo estadísticamente ( $p < 0,0001$ ; prueba de la t de Student para datos independientes); el efecto de agresión inducido por LG-1725 se calculó para que fuera de  $100 \times (15 - 0,33)/0,33 = 4445\%$ ; siendo LG-1725, por consiguiente, un compuesto inductor a la agresión.

En el día 7 los animales tratados con LG-1725 todavía mostraban un claro comportamiento agresivo, siendo el número promedio de ataques de 4,0 a lo largo del periodo de observación de 1 h, mientras que no hubo ninguno en el grupo de control. Además, esto fue un efecto muy significativo estadísticamente ( $p < 0,005$ ; prueba de la t de Student para datos independientes).

En el día 14 había una tendencia hacia algún comportamiento agresivo en los animales tratados, siendo el número promedio de ataques de 0,8 a lo largo del periodo de observación de una hora, mientras que no hubo ninguno en el grupo de control. Sin embargo, esto no fue una diferencia significativa ( $p=0,8$ ; prueba de la t de Student para datos independientes).

#### Ejemplo 5. actividades de potenciación sexual de GL-1203, SAE6 y SAE5

##### Animales

Se usaron ratones de 9 semanas de edad que pesaban  $30 \pm 2$  g a lo largo de todo el estudio. Eran todos sexualmente inexpertos. A las 4 semanas de edad se les había separado de sus padres y se habían colocado machos y hembras en jaulas separadas. Se alimentaron los ratones con gránulos enriquecidos con proteínas y lípidos.

##### Prueba de comportamiento sexual

Antes de las pruebas, los ratones machos y hembra recibieron tratamientos específicos, de la siguiente manera:

Cada ratón macho recibió 0,04, 0,4 ó 4 mg/kg de GL-1203 ó 0,004, 0,04, 0,4 ó 4 mg/kg de SAE6 mediante inyección subcutánea del compuesto disuelto en aceite de oliva cada día durante tres días consecutivos (denominándose los días D-1, D-2 y D-3). El volumen de inyección era de 100 µl. Luego se paró el tratamiento. Los ratones macho de control recibieron el calendario de tratamiento idéntico con aceite de oliva subcutáneo solamente.

En otro conjunto de experimentos, se administró SAE5 por vía oral a ratones macho disuelto en aceite de oliva (0,5 ml) a dosis de 0,004, 0,04, 0,4 ó 4 mg/kg cada día durante tres días consecutivos (es decir D-1, D-2 y D-3). Luego se paró el tratamiento. Los ratones macho de control recibieron el calendario de tratamiento idéntico con aceite de oliva oral solamente.

El número de animales en cada tratamiento y grupo de dosificación fue de desde 5 hasta 6.

Se preparó el GL-1203 usado tal como se describió en el ejemplo 1 (compuesto 11); se preparó el SAE6 tal como se

describió en el ejemplo 2 (compuesto 16); se preparó el SAE5 tal como se mostró en el ejemplo 3 (compuesto 20).

Los ratones hembra se trataron en primer lugar con 50 µg/kg de β-estradiol 48 horas antes de la prueba, y luego con 2 mg/kg de progesterona 4 ½ horas antes de la prueba, cada uno mediante inyección subcutánea (compuestos disueltos en aceite de oliva) a un volumen de 1 ml/kg.

La prueba de comportamiento se realizó en una sala oscura a temperatura ambiental, durante el último periodo iluminado del día (3.00 pm) y el primer periodo de oscuridad de la noche (7.00 pm). Cada periodo de observación duró 4 horas.

En el cuarto, séptimo y decimocuarto día (D-4, D-7 y D-14), los ratones de control macho y los ratones macho tratados se colocaron individualmente en jaulas de plexiglás, 30 min antes del comienzo de la prueba.

A las 3.00 pm, se introdujo un ratón hembra en cada jaula que albergaba un ratón macho. El número de montas del ratón macho, definido como una tentativa de monta lateral o dorsal sobre el ratón hembra con o sin introducción del pene, luego se contó durante un periodo de observación de una hora y se usó una medida simple de actividad de comportamiento sexual.

En el caso de hembras que no eran sexualmente receptivas se reemplazaban de inmediato con un nuevo ratón hembra.

### Resultados

Los resultados para el GL-1203 se muestran en la figura 2, para el SAE6 en la figura 3 y para el SAE5 en la figura 4.

Tal como se observa a partir de las figuras, todos los compuestos indujeron aumentos dependientes de la dosis notables y muy significativos en el número de montas por encima de los controles. La potencia de GL-1203 era claramente menor que para SAE6 y SAE5; para el GL-1203 se observó un aumento claro y significativo en la frecuencia de las montas solamente a la dosis de 4 mg/mg; para SAE6 y SAE5 se observaron aumentos claros y significativos ya a la dosis de 0,04 mg/kg para ambos compuestos, observándose incluso efectos más significativos a las dosis más altas. La larga duración del efecto también es digna de mencionar para ambos SAE5 y SAE6; siendo la duración más sostenida para el SAE6.

La comparación entre SAE5 y SAE6 también muestra una eficacia notable para el SAE5 oral frente al SAE6 subcutáneo, ya que para el primero el número máximo de montas a lo largo del periodo de observación de una hora (a 4 mg/kg; D-4) ascendió al promedio de 37 montas mientras que el número máximo de montas para SAE6 (a 4 mg/kg; D-4) ascendió al promedio de 23 montas. Sin embargo, la duración del efecto pareció ser más sostenida para el SAE6 que para el SAE5.

A partir de estos datos puede calcularse que SAE6 y SAE5 y GL-1203 son compuestos de potenciación sexual ya que los efectos a sus dosis eficaces sobre la frecuencia de montas de ratones macho supera un aumento del 50% en el número de montas comparado con los controles.

### Ejemplo 6: Rendimiento de fragmalina aislada a partir de semillas de *Chukrasia tabularis*

#### Extracción

Se compraron semillas de *Chukrasia tabularis* bien secas (30 kg) (contenido en agua del 6%) de una plantación de árboles de *Chukrasia tabularis* comercial. Se molieron 0,5 kg de las semillas y colocaron en un matraz de fondo redondo grande con agitación magnética. Se añadió cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) (5 l) y se agitó la mezcla a t.a. durante 24 horas. Se filtró el contenido a través de un filtro de poro de vidrio en un matraz de fondo redondo. Se lavaron dos veces los materiales que quedaron en el filtro con cloroformo usando 20 ml de cloroformo/5 g de semillas para cada lavado. Luego se evaporó el extracto de cloroformo combinado (SCE), usando un rotavapor a 25°C, que proporcionó un residuo oleoso. A partir del peso total de semillas molidas de 500 g, el residuo oleoso ascendió a 144,8 g.

#### Primera cromatografía ultrarrápida

Esta etapa fue necesaria para el desaceitado del SCE. En el presente documento se describe un experimento en detalle, como un ejemplo. Se añadió hexano (HEX) (40 ml) a una parte del residuo oleoso anterior, SCE (6,29 g), y se vertió la emulsión resultante en una columna (18,3 x 3,3 cm) rellena con gel de sílice (con un tamaño de 70-230 de malla, 60Å, para cromatografía en columna, Sigma-Aldrich, cat. 28.862-4). Luego se hicieron pasar 300 ml de HEX a través de la columna; después de esto se aplicaron proporciones crecientes de cloroformo en HEX; se usaron las razones de HEX: cloroformo (volumen/volumen) que se variaron desde 20 : 1 hasta 1 : 20; en total 82 ml de HEX y 257 ml de cloroformo. Finalmente se hicieron pasar 750 ml de cloroformo a través de la columna. El volumen total de disolventes usado para esta etapa fue de 1554 ml, que ascendieron a 557 ml de HEX y 1007 ml de cloroformo. Se recogieron fracciones de aproximadamente 100 ml cada una y se analizaron mediante CL/EM, usando un

instrumento Perkin Elmer (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA, EE.UU.) PE SCIEX API 150EX equipado con una fuente de turboionspray usando una columna de HPLC empaquetada con LiCrosorb RP18-5 (2,1 mm x 100 mm, 5  $\mu$ m); para elución se formó un gradiente a partir de agua y acetonitrilo (MeCN) (desde el 20% hasta el 100% de MeCN) con aditivo acetato de amonio 5 mM [(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>], a una velocidad de flujo de 0,2 ml/min durante 15 min, y detección UV a 220 nm. Las fracciones 1-7 no contenían ningún ión; la evaporación de estas fracciones proporcionó 5,79 g de aceite vegetal. Las fracciones 8-11 que contenían los iones positivos (M+H)<sup>+</sup> 701,4 (confirmadas como que eran 3,30-diisobutirato de fragmalina) y 687,4, (confirmadas como que eran 3-isobutirato-30-propionato de fragmalina). Las fracciones 12-15 que contenían los iones positivos (M+H)<sup>+</sup> 736,4 (confirmadas como que eran 3-nicotinato-30-isobutirato de fragmalina) y 794,4 (confirmadas como que eran 3-nicotinato-30-isobutirato de 12-alfa-acetoxifragmalina). Se combinaron las fracciones 8 - 15 y se evaporaron, proporcionando un residuo oleoso.

Tras la realización de tales cromatografías ultrarrápidas de manera repetida, la fracción de 144,8 g de SCE completa obtenida a partir de 500 g de semillas proporcionó 96,2 g de aceite vegetal, mientras que tras la evaporación de las fracciones combinadas 8 - 15 que contenían derivados de fragmalina, se obtuvo una cantidad total de 19,58 g (residuo oleoso).

#### Hidrólisis alcalina

Se usó el procedimiento esencialmente según Connolly J.D. *et al.*, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1978, 285-288, de la siguiente manera:

Se disolvió el residuo oleoso combinado de las fracciones 8-15 de la etapa previa en el 5% de hidróxido de potasio (KOH) en metanol (MeOH), usando 10 ml/100 mg del residuo. Se sometió a reflujo la disolución durante 0,5 h, luego se añadió agua y se realizó acidificación usando ácido clorhídrico 3 M (HCl) hasta un pH 3,5 - 4,0. Tras la evaporación del MeOH, se diluyó la disolución con agua y MeCN hasta que se alcanzó una razón de MeCN/agua 40 : 60, y luego se liofilizaron los materiales. Se realizó el secado por congelación a 0,001 bar en un secador por congelación Beta 2-8 LD (Martin Christ Gefriertrocknungsanlagen GmbH, Alemania).

Tras el secado por congelación, se obtuvo el sólido en polvo al que se le añadió acetato de etilo (EtOAc) y se agitó la mezcla durante 4 h a t.a. Esto proporcionó una disolución con un resto de sales inorgánicas insolubles, que se separó por filtración usando un filtro de poro de vidrio. Se recogió el filtrado evaporado. A partir de un total de 19,58 g del material de partida que entró en la hidrólisis alcalina, se obtuvieron 16,64 g de materiales al final de esta etapa.

#### Segunda cromatografía ultrarrápida

Esta etapa se realizó prácticamente de la misma manera tal como se describió anteriormente en "Primera cromatografía ultrarrápida". Se analizaron las fracciones recogidas usando CL/EM esencialmente tal como se describió anteriormente en "Primera cromatografía ultrarrápida", excepto que se usó un gradiente formado a partir del 20% hasta el 90% de MeCN durante 15 min. Se recogieron las fracciones que contenían fragmalina, se combinaron y se evaporaron hasta sequedad. De los 16,64 g de los materiales de la etapa previa aplicada a esta etapa, se obtuvieron aceite vegetal (6,0 g) y las fracciones enriquecidas en fragmalina (9,43 g).

#### HPLC

A los 9,43 g de la mezcla que contenía fragmalina enriquecida a partir de la segunda etapa cromatográfica ultrarrápida se le aplicaron purificaciones de HPLC (cromatografía de líquidos a alta presión) semipreparativas repetidas para obtener fragmalina pura. En el presente documento se describe una única serie, como un ejemplo. Se disolvió la mezcla a partir de la fracción enriquecida en fragmalina de la segunda etapa cromatográfica ultrarrápida (30 mg) en MeCN (0,9 ml), luego se añadió agua (0,6 ml), se centrifugó la disolución, y se introdujo el sobrenadante en una columna semipreparativa (10 x 250 mm) de HPLC (rellenada con Licrospher RP18, 10 mm; Merck KGaA, Alemania) conectada a un cromatógrafo (LKB, Suecia), que consistió en una bomba de HPLC 2150, un controlador 2152 LC y un monitor de longitud de onda variable 2151. Condiciones: velocidad de flujo 5 ml/min, detección a 220 nm, eluyente MeCN/agua usando un gradiente desde el 30% hasta el 50% de MeCN. Se recogieron las fracciones que contenían fragmalina y se analizaron mediante CL/EM (tal como se mencionó anteriormente pero con un gradiente desde el 20% hasta el 90% de MeCN durante 15 min). Se recogieron todas las fracciones que contenían fragmalina y se liofilizaron.

Se repitió el procedimiento del párrafo anterior hasta que se habían aplicado los 9,43 g de la fracción enriquecida en fragmalina; tras la liofilización todas las series combinadas proporcionaron 1,76 g de fragmalina pura; el CL/EM indicó una masa (M+H)<sup>+</sup> 561,3, (M-H)- 559,0; la HPLC analítica indicó una pureza de fragmalina de más del 95%. EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 561,2333, C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>11</sub> requiere 561,2336. La identidad de la fragmalina se confirmó adicionalmente con RMN, que era compatible con que los materiales obtenidos son de hecho fragmalina.

Por tanto, a partir de 500 g de semillas de *Chukrasia tabularis* se obtuvieron 1,76 g de fragmalina pura. Por tanto, el

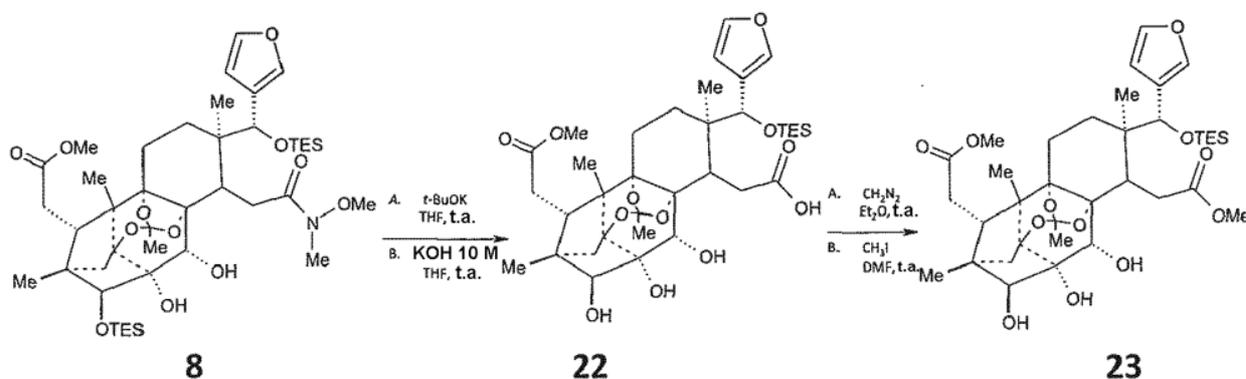
contenido de fragmalina recuperable a partir de estas semillas asciende al 0,35% (es decir, 3,52 g/kg).

#### Ejemplo 7: EMAR

5 En aras de la presente patente, se caracterizaron compuestos con espectrometría de masas de alta resolución (EMAR). Siempre que se menciona EMAR a lo largo de esta patente, se analizó el compuesto usando un instrumento Q-Tof2 de Micromass (Macromass/Waters; Waters Corporation, 34 Maple Street, Milford Massachusetts 01757, EE.UU.). Esto es un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo con cuadrupolo híbrido de alta resolución, equipado con una entrada de ionización por electrospray de pulverizador Z (es decir, se usó la opción de interfaz de nanoflujo de Micromass con un capilar de vidrio). Se observó el espectro en modo ESI positivo. El voltaje del capilar era de 1,22 kV, el voltaje del cono era de 38,5 V y la temperatura de la fuente estaba a 80°C.

15 Para los ensayos, se disolvió una muestra del compuesto de prueba en el 50% de acetonitrilo/agua con ácido fórmico al 0,2%. Para compensar la desviación del instrumento, se usó una sustancia con una masa bien conocida como masa de bloqueo interna. Para obtener respuestas de intensidad similar, se preparó una muestra de una sustancia de referencia con el mismo disolvente y concentración.

#### Ejemplo 8: Síntesis de compuestos de estructura (2b) partiendo de fragmalina



**Esquema 4**

20

En el esquema 4 se muestra un resumen de las etapas.

#### Compuesto 22 (AJ-2095)

25

*Método A:* A una disolución de compuesto 8 (10 mg, 0,012 mmol) (preparada a partir de fragmalina tal como se detalla en el ejemplo 1) en tetrahidrofurano (THF) (2 ml), se le añadió lentamente terc-butóxido de potasio (t-BuOK) (1,35 mg, 0,012 mmol) con agitación. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente (t.a.) durante 24 h y a esta se le añadió bisulfato de potasio al 5% acuoso (KHSO<sub>4</sub>) (8 ml). Se extrajo la mezcla con acetato de etilo (EtOAc) (3 x 10 ml), se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y luego se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía en capa fina (CCF) preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (1 : 1) para dar el compuesto 22 como un aceite incoloro.

30

Nota: se repitió la reacción tres veces adicionales con variaciones de equivalentes de t-BuOK desde 1 hasta 5, comenzando con entre 5 - 26 mg del compuesto 8 y usando tiempos de reacción de entre 7 h y 24 horas a t.a.; alcanzando el rendimiento de compuesto 22 máximo del 51%.

35

*Método B:* A una disolución de compuesto 8 (40 mg, 0,048 mmol) en THF (4 ml) se le añadió hidróxido de potasio acuoso 10 M (KOH) (24,5 µl, 0,24 mmol). Se agitó la mezcla a t.a. ambiente durante 24 h y a esta se le añadió luego KHSO<sub>4</sub> al 5% acuoso (10 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (3 x 10 ml), se secó la fase orgánica combinada sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo mediante CCF preparativa sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (1 : 1) para dar el compuesto 22 como un aceite incoloro.

40

Nota 1: Se repitió el procedimiento cuatro veces adicionales comenzando con 34 - 44 mg de compuesto 8, sin embargo con variaciones de la cantidad de KOH acuoso 10 M desde 5 hasta 15 equivalentes, con rendimientos del compuesto 22 del 40 - 53%.

45

Nota 2: Usar NaOH acuoso 0,1 M (1,1 equivalentes) en THF a t.a. durante 7 días también fue satisfactorio, pero el intercambio de THF por MeOH no dio como resultado el producto deseado 22. Usar hidruro de sodio (NaH) (1,2 equivalentes) en dietil éter a t.a. durante 16 h también fue satisfactorio, pero el intercambio de NaH por

50

diisopropilamida de litio (LDA) no dio como resultado el producto deseado 22, así como usar 1,8-diazobicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) (1 equivalente) en cloroformo ( $\text{CHCl}_3$ ) a t.a. durante 16 h no fue satisfactorio.

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 693,3315,  $\text{C}_{35}\text{H}_{53}\text{O}_{12}\text{Si}$  requiere 693,3306.

5

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS): 0.51 (6H, q, 7.8 Hz); 0.88 (9H, q, 7.8 Hz); 0.99 (3H, s); 1.09 (3H, s); 1.16 (3H, s); 1.2-1.3 (1H, m); 1.49 – 1.64 (3H, m); 1.55 (3 H, s); 1.76 – 1.80 (1H, m); 1.82 (1H, d, 10.6 Hz); 2.18 (1H,dd, 16.0 and 3.5 Hz); 2.23 (1H, dd, 10.2 and 3.1 Hz); 2.38 (1H, dd, 16.0 and 9.7 Hz); 2.56 (1H, br s); 2.89 (1H, dd, 10.2 and 2.3 Hz); 2.99 (1H, dd, 16.0 and 3.5 Hz); 3.08 (1H, br s); 3.39 (1H, dd, 15.7 and 10.2 Hz); 3.58 (1H, s); 3.61 (3H, s); 4.63 (1H, br s); 5.21 (1H, s); 6.42 (1H, s); 7.33 (1H, s) and 7.39 ppm (1H, s).

#### Compuesto 23 (AJ-2097A)

10 *Método A:* A una disolución de compuesto 22 (10 mg, 0,014 mmol) en dietil éter (3 ml) se le añadió gota a gota una disolución recién preparada de diazometano en dietil éter (a partir de Diazald; N-metil-N-nitroso-p-toluenosulfonamida) (3,5 ml, 0,015 mmol) a -78°C. Se agitó la mezcla a -78°C durante 2 h y luego a t.a. durante 24 h y luego se evaporó. Se purificó el residuo mediante cromatografía radial sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (2 : 1) para dar el compuesto 23 (7,7 mg, 93%) como un aceite incoloro.

15

*Método B:* A una disolución de compuesto 22 (10 mg, 0,014 mmol) en N,N-dimetilformamida (DMF) ((2 ml), se le añadió yoduro de metilo (yodometano,  $\text{CH}_3\text{I}$ ) (2,7  $\mu\text{l}$ , 0,043 mmol) y después de eso se introdujo una disolución metanólica al 20% de hidróxido de tetrametilamonio (TMAH) (7,9  $\mu\text{l}$ , 0,017 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a t.a. durante 24 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (10 ml) y se llevó el producto a EtOAc (15 ml). Se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con agua (3 x 10 ml) y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Se evaporó la disolución a vacío y se purificó el residuo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con una mezcla de éter de petróleo ligero y EtOAc (2 : 1) para dar el compuesto 23 (8,8 mg, 85%) como un aceite incoloro.

20

EMAR (M+H)<sup>+</sup>: 707,3456,  $\text{C}_{36}\text{H}_{35}\text{O}_{12}\text{Si}$  requiere 707,3463.

25

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS): 0.49 (6H, q, 7.8 Hz); 0.87 (9H, q, 7.8 Hz); 0.98 (3H, s); 1.08 (3H, s); 1.16 (3H, s); 1.2-1.3 (1H, m); 1.53 – 1.64 (2H, m); 1.54 (1H, d, 10.9 Hz); 1.55 (3 H, s); 1.76 – 1.80 (1H, m); 1.80 (1H, d, 10.7 Hz); 2.18 (1H,dd, 16.0 and 3.5 Hz); 2.23 (1H, dd, 10.0 and 3.1 Hz); 2.37 (1H, dd, 16.0 and 9.7 Hz); 2.42 (1H, br s); 2.87- 2.92 (3H, m); 3.35 (1H, dd, 15.7 and 10.1 Hz); 3.38 (1H, br s); 3.57 (1H, s); 3.60 (3H, s); 3.63 (3H, s); 4.59 (1H, d, 7.8 Hz); 5.19 (1H, s); 6.41 (1H, s); 7.31 (1H, s) and 7.37 ppm (1H, s).

<sup>13</sup>C-NMR ( $\text{CDCl}_3$ , TMS): 5.0, 7.0; 14.6; 15.7; 20.5; 20.7; 25.6; 31.4; 34.1; 35,5; 39.6; 40.1; 45.3; 45.8; 47.2; 51.4; 51.9; 69.3; 69.8; 78.6; 83.7; 84.1; 87.0; 88.30; 110.7; 118.6; 126.7; 140.5; 142.2 173.2 and 176.1ppm.

#### Rendimientos totales de 22 y 23 a partir de fragmalina

30

Etapas	Rendimiento máximo % (fracción)
Compuesto 6 → Compuesto 7 (Ejemplo 1)	45% (0,45)
Compuesto 7 → Compuesto 8 (Ejemplo 1)	70% (0,70)
Compuesto 8 → Compuesto 22 (Método B)	53% (0,28)
Compuesto 22 → Compuesto 23 (Método A)	93% (0,92)

Rendimientos totales para 22 y 23 partiendo de fragmalina:

Rendimiento de 22:  $0,45 \times 0,70 \times 0,53 = 0,1670$  (16,7%)

35

Rendimiento de 23:  $0,45 \times 0,70 \times 0,53 \times 0,93 = 0,1543$  (15,43%)

Ejemplo 9: Composiciones farmacéuticasComposición de SAE5 para uso oral:

SAE5	200 mg
Manteca de cacao fundida a 55°C	10 ml

5 El SAE5 se coloca en la manteca de cacao calentada con agitación suave hasta que todo el SAE5 se ha disuelto. Luego se dispensa 1 ml de la disolución en cápsulas de gelatina y el cacao se deja solidificar. Después de esto se cierran las cápsulas.

10 Composición de LG-1725 para inyección subcutánea:

LG-1725	15 mg
Aceite de algodón	hasta 1 ml

Leyendas de las figuras

15 Figura 1: Efecto inductor de la agresión de 0,4 mg/kg de LG-1725 (LG1725) x 3 administrado por vía subcutánea durante tres días consecutivos a ratones macho. El número de ataques agresivos dirigidos a un ratón hembra se sometió a ensayo luego en el día 4, 7 y 14, tras el comienzo de la administración de LG-1725. Ctrl. = control; es decir operado de manera simulada.

20 Figura 2: Efecto de potenciación sexual de 0,04 - 4 mg/kg de GL-1203 x 3 administrado durante tres días consecutivos a ratones macho. El número de montas a ratones hembra se sometió a ensayo luego en el día 4, 7 y 14 tras el comienzo de la administración de GL-1203.

25 Figura 3: Efecto de potenciación sexual de 0,004 - 4 mg/kg de SAE6 x 3 administrado por vía subcutánea durante tres días consecutivos a ratones macho. El número de montas a ratones hembra se sometió a ensayo luego en el día 4, 7 y 14 tras el comienzo de la administración de SAE6.

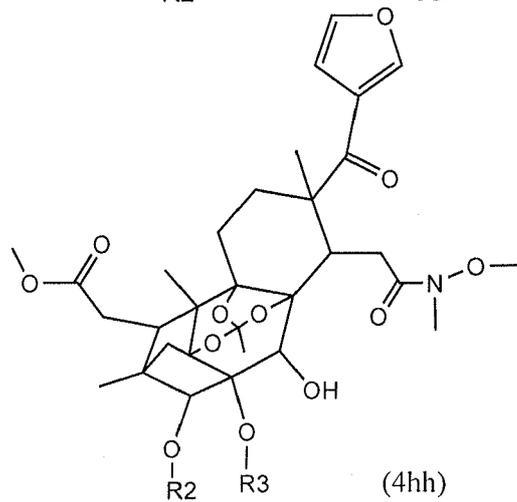
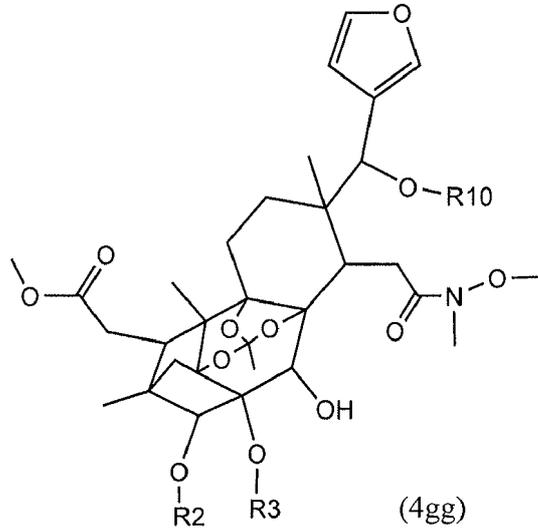
30 Figura 4: Efecto de potenciación sexual de 0,004 - 4 mg/kg de SAE5 x 3 administrado por vía oral durante tres días consecutivos a ratones macho. El número de montas a ratones hembra se sometió a ensayo luego en el día 4, 7 y 14 tras el comienzo de la administración de SAE5.

Figura 5: Perfil de HPLC de una preparación de LG-1725, que muestra que LG-1725 es esencialmente puro.

35 Figura 6: Perfil de HPLC de una preparación de SAE5, que muestra que SAE5 es esencialmente puro.

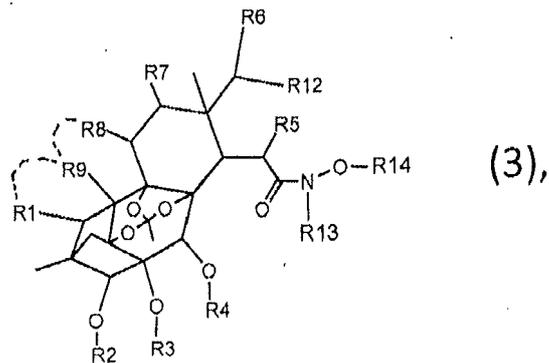
REIVINDICACIONES

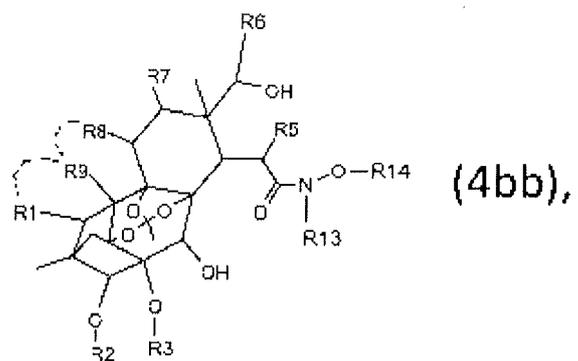
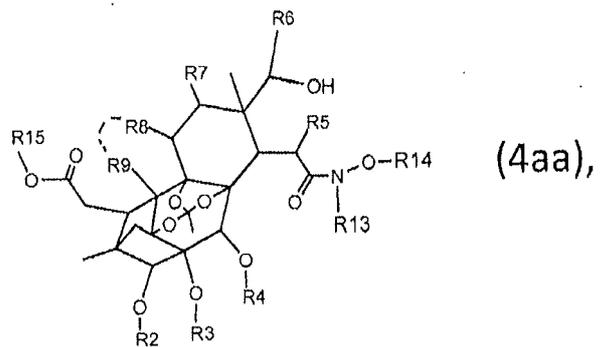
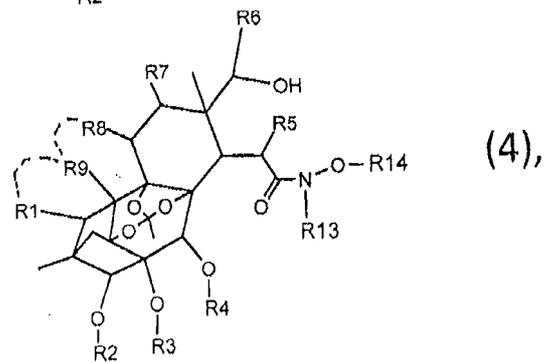
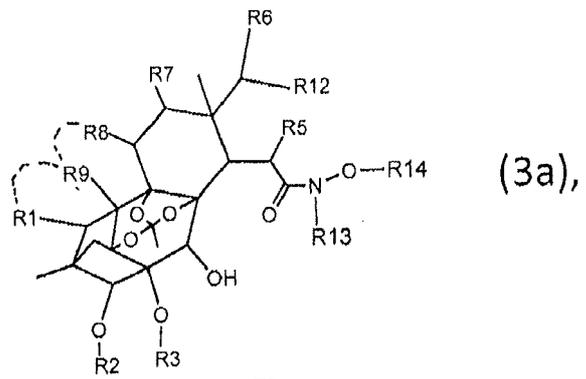
1. Compuesto según la estructura (4gg) o (4hh):

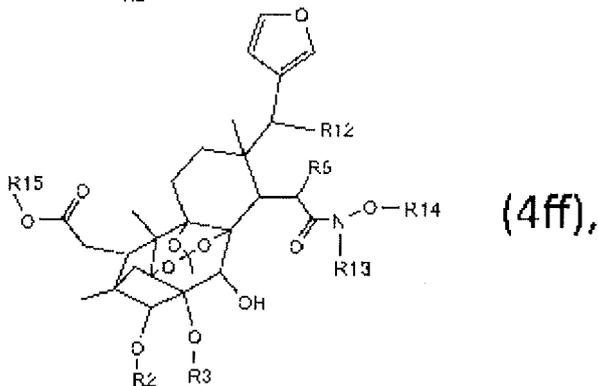
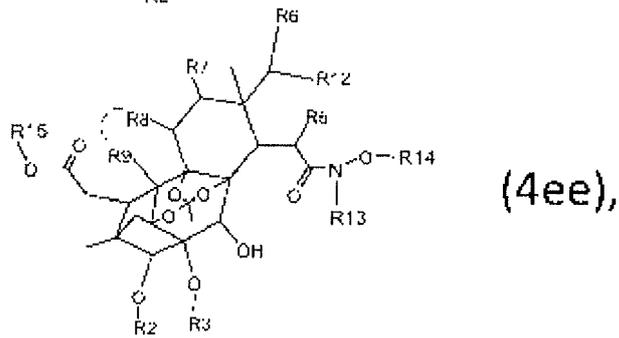
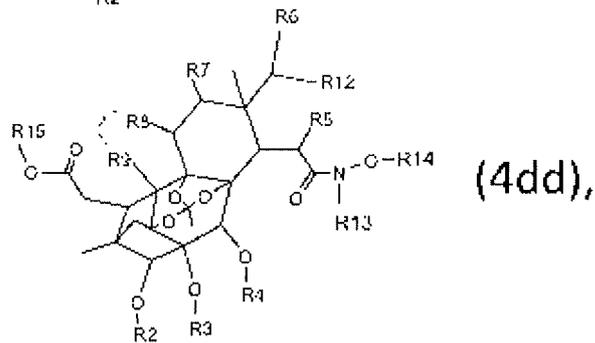
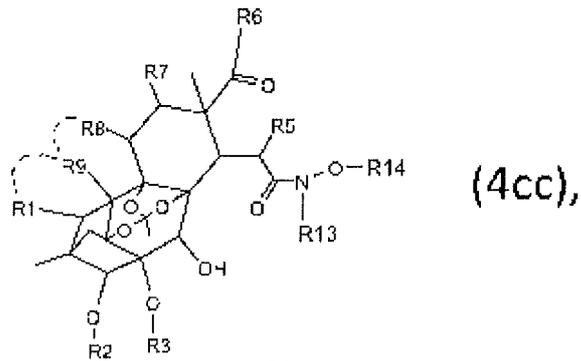


10 en las que R2 es uno cualquiera de hidrógeno, acetilo, isobutirilo o trietilsililo (TES), siendo el isobutirilo el más preferido,  
 y en las que R3 es uno cualquiera de hidrógeno, acetilo, isobutirilo o trietilsililo (TES), siendo el hidrógeno el más preferido,  
 y en las que R10 es uno cualquiera de hidrógeno, acetilo, trifluoroacetilo o trietilsililo (TES), siendo el hidrógeno el más preferido;

15 un compuesto según una cualquiera de las estructuras (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee) o (4ff):







5

o el compuesto con la estructura (4gg) o (4hh),

en las que R1 a R10, y R12 a R15, representan independientemente un sustituyente conectado mediante un enlace sencillo o doble, que comprende desde uno hasta 40 átomos,

10

y en las que

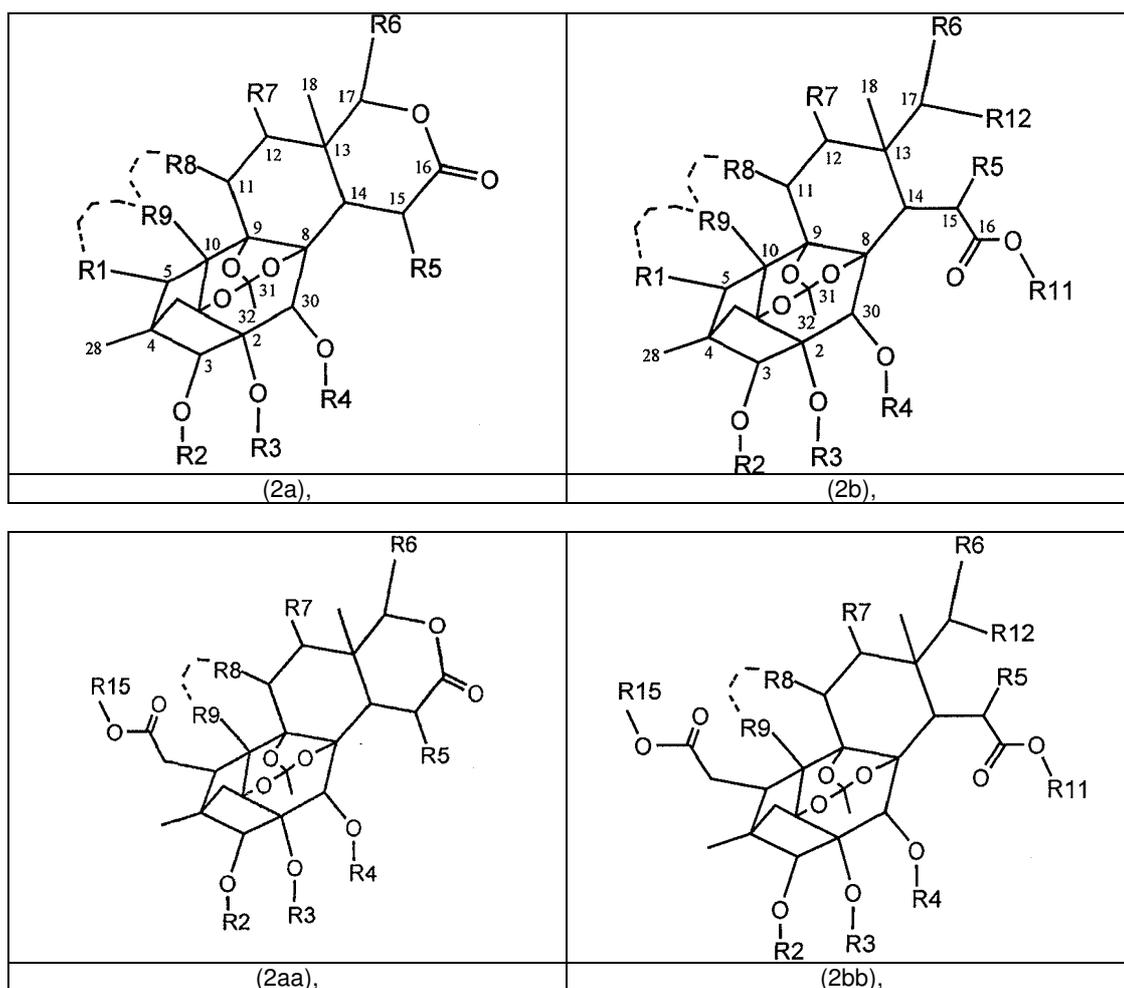
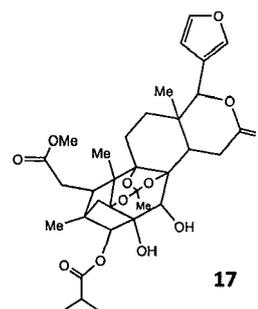
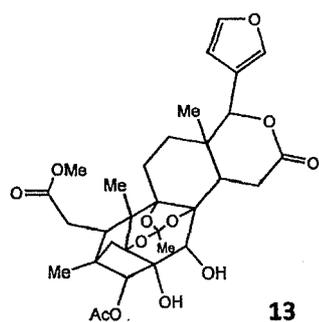
R1 a R10, y R12 a R15 representan independientemente hidrógeno, halógeno, oxo (=O), -R<sup>16</sup>, -OR<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)C(O)R<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -SR<sup>22</sup>, -Si(R<sup>23</sup>)<sub>3</sub>, -OC(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>25</sup>, -CCO)R<sup>26</sup>, -C(O)NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, arilo o heteroarilo (grupos arilo y heteroarilo que están ellos mismos opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno y R<sup>31</sup>) y R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> se selecciona de H, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquileno, arilo o heteroarilo, y en las que R14 puede acoplarse opcionalmente a una resina,

15

R1 a R10, y R12 a R15 que representan de manera preferible independientemente uno cualquiera

de (2-furanil)(acetiloxi)-metilo, (3-furanil)(acetiloxi)-metilo, (4-halogenobenzoil)oxi-2-metilpropilideno, (acetiloxi)-(2-furil)metilo, (acetiloxi)-(3-furil)metilo, (acetiloxi)metilo, 1-acetiloxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-acetiloxi-2-metilpropilideno, 1-halogenoacetiloxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-hidroxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxi-2-etilideno, 1-hidroxi-2-propilideno, 1-metoxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-2-metilpropilideno, 1-metil-1-metoxietilo, 1-oxo-2-metoxi-2-oxoetilo, 2-(acetiloxi)-2-(2-furil)etilo, 2-(acetiloxi)-2-(3-furil)etilo, 2-alcoxi-2-oxoetilo, 2-butoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-furanilo, 2-furoilo, 2-hidroxi-2-oxoetilo, 2-hidroxiisobutirilo, 2-isobutoxi-2-oxoetilo, 2-isopropoxi-2-oxoetilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-metil-1-oxo-2-butenilo, 2-metil-2-hidroxi-2-butirilo, 2-metil-2-butirilo, 2-oxi-2-metil-etilo, 2-propoxi-2-oxoetilo, 2,3-dimetil-2,3-dihidroxi-2-butirilo, 2,3-dimetiloxirano-2-carbonilo, 2,3:4,5-diepoxi-2,3,4,5-tetrahidro-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-acetiloxi-2-oxo-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-3-furanilo, 3-furanilo, 3-furoilo, 3-hidroxi-3-oxopropionilo, acetilo, acetiloxilo, alquileo, alqueno, alcoxilo, alcoxi-oxometilo, alquilo, alquirilo, alquiriloxilo, aliloxilo, arilo, heteroarilo, bencilo, butenilo, butoxilo, butoxi-oxometilo, butirilo, butilo, butirilo, butiriloxilo, dimetoximetilo, etenilo, etoxilo, etoxi-oxometilo, etilo, halógeno, halógeno, halógeno, halogenoacetilo, halogenoacetiloxilo, halogenoarilo, halogenooxo, halogenobencilo, hidrógeno, hidroxilo, hidroxi-oxometilo, hidroxialquilo, hidroxibutilo, hidroxietilo, hidroxisobutilo, hidroxisopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroximetileno, hidroxipropilo, isobutenilo, isobutoxilo, isobutoxi-oxometilo, isobutirilo, isobutiriloxilo, isopropenilo, isopropionilo, isopropioniloxilo, isopropoxilo, isopropoxi-oxometilo, isopropilo, isopropinilo, metoxilo, metoxi-oxometilo, metoximetilo, metilo, metileno, nicotinoilo, oxo, propenilo, propionilo, propioniloxilo, propoxilo, propoxi-oxometilo, propilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo, trifluoroacetilo, viniloxilo, pentanoilo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, hexanoilo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, alquiloxilo, bencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, trietilsililo (TES), átomo(s) pesado(s) conectado(s) sustituido(s) con hidrógenos, y en las que R14 puede acoplarse opcionalmente a una resina, y en las que para R1 un 2-metoxi-2-oxoetilo es el más preferido, y en las que R1 se conecta opcionalmente mediante enlace(s) covalente(s) a R9 para formar anillo(s), y en las que para R2 un hidrógeno, acetilo, propanoilo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo, pentanoilo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, hexanoilo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo incluso se prefiere más, siendo un acetilo o isobutirilo incluso más preferido, y siendo un isobutirilo el más preferido, y en las que para R3 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo incluso se prefiere más, siendo un hidrógeno o isobutirilo incluso más preferido, y siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que para R4 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo o incluso se prefiere más, y siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que para R5 un hidrógeno, isobutirilo o 1-hidroxi-2-metilpropilideno incluso se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que para R6 un 3-furanilo, 3-furoilo o (3-furanil)(acetiloxi)-metilo se prefiere más, siendo un 3-furanilo el más preferido, y en las que para R7 un hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que para R8 un hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que el sustituyente R8 se conecta opcionalmente al sustituyente R9 mediante enlace(s) covalente(s) para formar anillo(s), y en las que para R9 un hidrógeno, metilo y acetiloxilo se prefiere más, siendo un metilo el más preferido, y en las R9 se conecta opcionalmente a R1 y/o R8 mediante enlaces covalentes para formar anillo(s), y en las que para R10 un hidrógeno, acetilo, trifluoroacetilo o trietilsililo (TES) se prefiere más siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que para R12 un hidrógeno, oxo, hidroxilo o acetiloxilo se prefiere más, siendo un oxo el más preferido, y en las que para R13 un metilo es el más preferido, y en las que para R14 un metilo o terc-butilo se prefiere más, siendo un metilo el más preferido, y en las que para R15 un metilo es el más preferido, preferiblemente en las que el compuesto está en forma esencialmente pura o en forma impura, siendo la forma esencialmente pura la más preferida; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Procedimiento para obtener el compuesto según la reivindicación 1 mediante un procedimiento de síntesis que utiliza como compuesto de partida fragmalina, 13, 17, o un compuesto con una estructura de una cualquiera de (2a), (2aa), (2b) y (2bb) [colectivamente compuesto (2a), (2aa), (2b), (2bb) fragmalina, 13, 17 que se denomina (2)]:



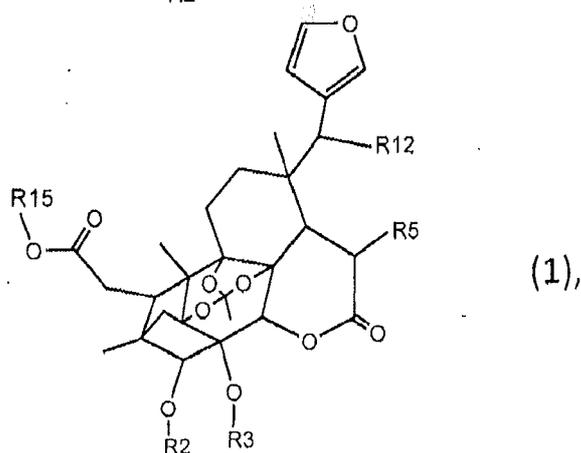
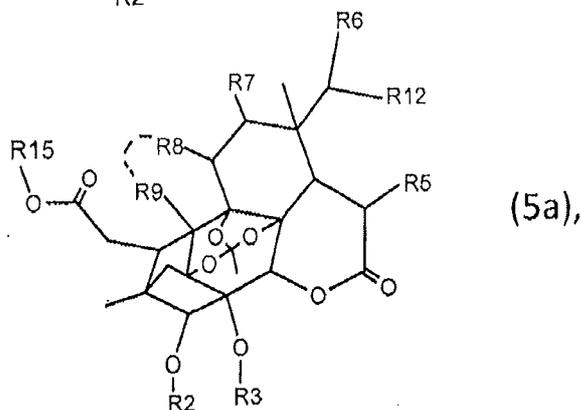
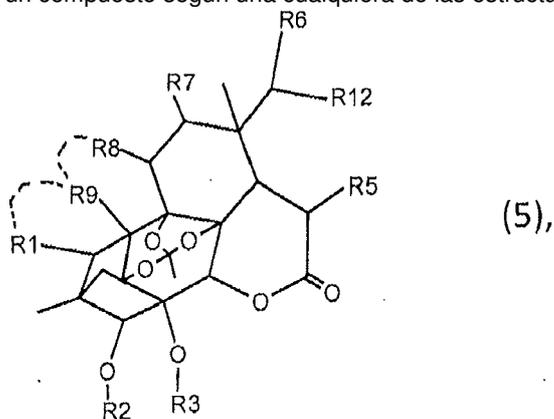
- 5 como material de partida, prefiriéndose más (2bb), incluso prefiriéndose más (2a), incluso prefiriéndose más (2aa) y siendo la fragmalina la más preferida,
- en las que en (2a), (2aa), (2b) y (2bb) R1 a R9, y R11, R12 y R15, representan independientemente un sustituyente conectado mediante enlace sencillo o doble, que comprende desde uno hasta 40 átomos,
- 10 y en las que
- R1 a R9, y R11, R12 y R15 representan independientemente H, hidrógeno, halógeno, halógeno, oxo (=O), -R<sup>16</sup>, -OR<sup>17</sup>, -N(R<sup>18</sup>)C(O)R<sup>19</sup>, -NR<sup>20</sup>R<sup>21</sup>, -SR<sup>22</sup>, -Si(R<sup>23</sup>)<sub>3</sub>, -OC(O)R<sup>24</sup>, -C(O)OR<sup>25</sup>, -C(O)R<sup>26</sup>, -C(O)NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>29</sup>R<sup>30</sup>, arilo o heteroarilo (grupos arilo y heteroarilo que están ellos mismos opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno y R<sup>31</sup>) y R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>20</sup>, R<sup>21</sup>, R<sup>22</sup>, R<sup>23</sup>, R<sup>24</sup>, R<sup>25</sup>, R<sup>26</sup>, R<sup>27</sup>, R<sup>28</sup>, R<sup>29</sup>, R<sup>30</sup>, R<sup>31</sup> se seleccionan de H, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquileno, arilo o heteroarilo,
- 15 R1 a R9, y R11, R12 y R15 que representan de manera preferible independientemente uno cualquiera de (2-furanil)(acetiloxi)-metilo, (3-furanil)(acetiloxi)-metilo, (4-halogenobenzoil)oxi-2-metilpropilideno, (acetiloxi)-(2-furil)metilo, (acetiloxi)-(3-furil)metilo, (acetiloxi)metilo, 1-acetiloxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-acetiloxi-2-metilpropilideno, 1-halogenoacetiloxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxi-2-
- 20

metoxi-2-oxoetilo, 1-hidroxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxietilideno, 1-hidroxi-2-metilpropilideno, 1-metoxi-2-  
 metoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-2-metilpropilideno, 1-metil-1-metoxietilo, 1-oxo-2-metoxi-2-oxoetilo, 2-  
 (acetiloxi)-2-(2-furil)etilo, 2-(acetiloxi)-2-(3-furil)etilo, 2-alcoxi-2-oxoetilo, 2-butoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-  
 2-oxoetilo, 2-furanilo, 2-furoilo, 2-hidroxi-2-oxoetilo, 2-hidroxiisobutirilo, 2-isobutoxi-2-oxoetilo, 2-  
 5 isopropoxi-2-oxoetilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-metil-1-oxo-2-butenilo, 2-metil-2-hidroxi-2-butenilo, 2-  
 metilbutirilo, 2-oxi-2-metil-etilo, 2-propoxi-2-oxoetilo, 2,3-dimetil-2,3-dihidroxi-2-butenilo, 2,3-  
 dimetiloxirano-2-carbonilo, 2,3:4,5-diepoxi-2,3,4,5-tetrahidro-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-acetiloxi-2-  
 oxo-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-3-furanilo, 3-furanilo, 3-furoilo, 3-hidroxi-3-oxopropionilo,  
 10 acetilo, acetiloxilo, alquileo, alqueno, alcoxilo, alcoxi-oxometilo, alquilo, alquirilo, alquiriloxilo,  
 aliloxilo, arilo, heteroarilo, bencilo, butenilo, butoxilo, butoxi-oxometilo, butirilo, butilo, butirilo,  
 butiriloxilo, dimetoximetilo, etenilo, etoxilo, etoxi-oxometilo, etilo, halógeno, halógeno,  
 halogenoacetilo, halogenoacetiloxilo, halogenoarilo, halogenooxo, halogenobencilo, hidrógeno,  
 15 hidroxilo, hidroxi-oxometilo, hidroxialquilo, hidroxibutilo, hidroxietilo, hidroxiisobutilo,  
 hidroxiisopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroximetileno, hidroxipropilo, isobutenilo, isobutoxilo,  
 isobutoxi-oxometilo, isobutirilo, isobutiriloxilo, isopropenilo, isopropionilo, isopropioniloxilo,  
 isopropoxilo, isopropoxi-oxometilo, isopropilo, isopropinilo, metoxilo, metoxi-oxometilo,  
 metoximetilo, metilo, metileno, nicotinoilo, oxo, propenilo, propionilo, propioniloxilo, propoxilo,  
 20 propoxi-oxometilo, propilo, terc-butilo, terc-butil-dimetilsililo, trietilsililo, trifluoroacetilo, viniloxilo,  
 pentanoilo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, hexanoilo,  
 ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, alquioxilo, bencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo,  
 trietilsililo (TES), átomo(s) pesado(s) conectado(s) sustituido(s) con hidrógenos,  
 y en las que para R1 un 2-metoxi-2-oxoetilo es el más preferido, y en las que R1 se conecta  
 opcionalmente mediante enlace(s) covalente(s) a R9 para formar anillo(s),  
 y en las que para R2 un hidrógeno, acetilo, propanoilo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo,  
 25 pentanoilo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo, 3-metilpentanoilo,  
 hexanoilo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo se prefiere más, prefiriéndose incluso más  
 un acetilo o isobutirilo, y siendo un isobutirilo el más preferido,  
 y en las que para R3 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo se prefiere más, siendo un hidrógeno o  
 isobutirilo incluso más preferido, y siendo un hidrógeno el más preferido,  
 30 y en las que para R4 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo incluso se prefiere más, y siendo un  
 hidrógeno el más preferido,  
 y en las que para R5 un hidrógeno, isobutirilo o 1-hidroxi-2-metilpropilideno incluso se prefiere  
 más, siendo un hidrógeno el más preferido,  
 y en las que para R6 un 3-furanilo, 3-furoilo o (3-furanil)(acetiloxi)-metilo se prefiere más, siendo un  
 35 3-furanilo el más preferido,  
 y en las que para R7 un hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y  
 (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido,  
 y en las que para R8 un hidrógeno, hidroxilo, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y  
 (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que el sustituyente  
 40 R8 se conecta opcionalmente al sustituyente R9 mediante enlace(s) covalente(s) para formar  
 anillo(s),  
 y en las que para R9 un hidrógeno, metilo y acetiloxilo se prefiere más, siendo un metilo el más  
 preferido, y en las que R9 se conecta opcionalmente a R1 y/o R8 mediante enlaces covalentes  
 para formar anillo(s),  
 45 y en las que para R11 un metilo es el más preferido,  
 y en las que para R12 un hidrógeno, oxo, hidroxilo o acetiloxilo se prefiere más, siendo un oxo el  
 más preferido,  
 y en las que para R15 un metilo es el más preferido,  
 50 haciendo reaccionar la fragmalina, 13, 17, (2a), (2aa), (2b) o (2bb), [(2)], con un reactivo  
 amidolítico, preferiblemente en condiciones alcalinas, preferiblemente seleccionándose el reactivo  
 amidolítico de la lista de clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (MeNHOMe·HCl), clorhidrato de N-  
 metil-O-terc-butilhidroxilamina, N-1-(1'-naftil)-etil-O-terc-butilhidroxilamina, N-alquil-O-  
 alquilhidroxilamina, siendo MeNHOMe·HCl el más preferido, preferiblemente en presencia de un  
 reactivo adicional opcional ("aditivo") tal como (pero sin limitarse a) los seleccionados de la lista de  
 55 catalizador, catalizador de metal, catalizador de metal alcalino; seleccionándose el aditivo más  
 específicamente preferiblemente del grupo de trimetalaluminio (Me<sub>3</sub>Al), Me<sub>2</sub>AlCl, Et<sub>3</sub>Al, NaH, n-BuLi,  
 MeMgBr, MgBr, Li, LiAlH<sub>4</sub>, n-BuMgCl o DIBAL-H, siendo trimetalaluminio el más preferido,  
 oscilando preferiblemente la razón molar de [(2)]:[reactivo amidolítico]:[aditivo] entre [0,1 y 10  
 equivalentes para (2)]:[1 y 100 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[2 y 200 equivalentes para  
 60 el aditivo], oscilando más preferiblemente entre [0,2 y 5 equivalentes para (2)]:[2 y 50 equivalentes  
 para el reactivo amidolítico]:[4 y 100 equivalentes para el aditivo], oscilando más preferiblemente  
 entre [0,4 y 2,5 equivalentes para (2)]:[4 y 25 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[8 y 50  
 equivalentes para el aditivo], oscilando lo más preferiblemente entre [0,8 y 1,25 equivalentes para  
 (2)]:[8 y 12,5 equivalentes para el reactivo amidolítico]:[16 y 25 equivalentes para el aditivo],  
 65 usando preferiblemente una temperatura que oscila entre -10°C y 100°C, más preferiblemente que  
 oscila entre 0°C y 80°C, más preferiblemente que oscila entre 10°C y 60°C, más preferiblemente

que oscila entre 15°C y 40°C, y lo más preferiblemente que oscila entre 18°C y 25°C, preferiblemente usando un tiempo de reacción que oscila entre 10 minutos y 72 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 24 horas, más preferiblemente que oscila entre 10 minutos y 6 horas, más preferiblemente que oscila entre 20 minutos y 2 horas, y lo más preferiblemente que oscila entre 30 minutos y una hora.

5

3. Procedimiento para obtener un compuesto según una cualquiera de las estructuras (5), (5a) o (1):



10

en las que R1 a R9, R12 y R15 representan independientemente un sustituyente conectado mediante un enlace sencillo o doble, que comprende desde uno hasta 40 átomos, y en las que

15

R1 a R9, R12, y R15 representan independientemente hidrógeno, halógeno, oxo,  $-R^{16}$ ,  $-OR^{17}$ ,  $-N(R^{18})C(O)R^{19}$ ,  $-NR^{20}R^{21}$ ,  $-SR^{22}$ ,  $-Si(R^{23})_3$ ,  $-OC(O)R^{24}$ ,  $-C(O)OR^{25}$ ,  $-C(O)R^{26}$ ,  $-C(O)NR^{27}R^{28}$ ,  $-S(O)_2NR^{29}R^{30}$ , arilo o heteroarilo (grupos arilo y heteroarilo que están ellos mismos opcional e independientemente sustituidos con uno o más grupos seleccionados de halógeno y  $R^{31}$ ) y  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{20}$ ,  $R^{21}$ ,  $R^{22}$ ,  $R^{23}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{24}$ ,  $R^{26}$ ,  $R^{27}$ ,  $R^{28}$ ,  $R^{29}$ ,  $R^{30}$ ,  $R^{31}$  se seleccionan de H, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, arilo o heteroarilo,

20

R1 a R9, R12 y R15 que representan de manera preferible independientemente uno cualquiera de (2-furanil)(acetiloxi)-metilo, (3-furanil)(acetiloxi)-metilo, (4-halogenobenzoil)oxi-2-metilpropilideno,

(acetiloxi)-(2-furil)metilo, (acetiloxi)-(3-furil)metilo, (acetiloxi)metilo, 1-acetiloxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-acetiloxi-2-metilpropilideno, 1-halogenoacetiloxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-hidroxi-2-metilpropilideno, 1-hidroxietilideno, 1-hidroxipropilideno, 1-metoxi-2-metoxi-2-oxoetilo, 1-metoxi-2-metilpropilideno, 1-metil-1-metoxietilo, 1-oxo-2-metoxi-2-oxoetilo, 2-(acetiloxi)-2-(2-furil)etilo, 2-(acetiloxi)-2-(3-furil)etilo, 2-alcoxi-2-oxoetilo, 2-butoxi-2-oxoetilo, 2-etoxi-2-oxoetilo, 2-furanilo, 2-furoílo, 2-hidroxi-2-oxoetilo, 2-hidroxiisobutirilo, 2-isobutoxi-2-oxoetilo, 2-isopropoxi-2-oxoetilo, 2-metoxi-2-oxoetilo, 2-metil-1-oxo-2-butenilo, 2-metil-2-hidroxibutirilo, 2-metilbutirilo, 2-oxi-2-metil-etilo, 2-propoxi-2-oxoetilo, 2,3-dimetil-2,3-dihidroxibutirilo, 2,3-dimetiloxirano-2-carbonilo, 2,3:4,5-diepoxi-2,3,4,5-tetrahidro-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-acetiloxi-2-oxo-3-furanilo, 2,5-dihidro-5-hidroxi-2-oxo-3-furanilo, 3-furanilo, 3-furoílo, 3-hidroxi-3-oxopropionilo, acetilo, acetiloxilo, alquileno, alquenilo, alcoxilo, alcoxi-oxometilo, alquilo, alquirilo, alquiriloxilo, aliloxilo, arilo, heteroarilo, bencilo, butenilo, butoxilo, butoxi-oxometilo, butirilo, butilo, butirilo, butiriloxilo, dimetoximetilo, etenilo, etoxilo, etoxi-oxometilo, etilo, halógeno, halógeno, halogenoacetilo, halogenoacetiloxilo, halogenoarilo, halogenooxo, halogenobencilo, hidrógeno, hidroxilo, hidroximetilo, hidroxialquilo, hidroxibutilo, hidroxietilo, hidroxisobutirilo, hidroxisopropilo, hidroxilo, hidroximetilo, hidroximetileno, hidroxipropilo, isobutenilo, isobutoxilo, isobutoxi-oxometilo, isobutirilo, isobutiriloxilo, isopropenilo, isopropionilo, isopropioniloxilo, isopropoxilo, isopropoxi-oxometilo, isopropilo, isopropinilo, metoxilo, metoxi-oxometilo, metoximetilo, metilo, metileno, nicotinoílo, oxo, propenilo, propionilo, propioniloxilo, propoxilo, propoxi-oxometilo, propilo, terc-butilo, terc-butildimetilsililo, trietilsililo, trifluoroacetilo, viniloxilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo, alquiloxilo, bencilo, p-clorobencilo, p-bromobencilo, átomo(s) pesado(s) conectado(s) sustituido(s) con hidrógeno,

y en las que para R1 un 2-metoxi-2-oxoetilo es el más preferido, y en las que R1 se conecta opcionalmente mediante enlace(s) covalente(s) a R9 para formar anillo(s),

y en las que para R2 un hidrógeno, acetilo, propanoílo, butirilo, isobutirilo, 2-metilbutirilo, pentanoílo, 2-etilbutirilo, 2,3-dimetilbutirilo, 2-metilpentanoílo, 3-metilpentanoílo, hexanoílo, ciclohexanocarbonilo, ciclopentanocarbonilo se prefiere más, siendo un acetilo o isobutirilo incluso más preferido, y siendo un isobutirilo el más preferido,

y en las que para R3 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo se prefiere más, siendo un hidrógeno o isobutirilo incluso más preferido, y siendo un hidrógeno el más preferido,

y en las que para R4 un hidrógeno, acetilo o isobutirilo o incluso se prefiere más, y siendo un hidrógeno el más preferido,

y en las que para R5 un hidrógeno, isobutirilo o 1-hidroxi-2-metilpropilideno incluso se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido,

y en las que para R6 un 3-furanilo, 3-furoílo o (3-furanil)(acetiloxi)-metilo se prefiere más, siendo un 3-furanilo el más preferido,

y en las que para R7 un hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido,

y en las que para R8 un hidrógeno, hidroxilo, metoxilo, acetiloxilo, isobutiriloxilo y (acetiloxi)metilo se prefiere más, siendo un hidrógeno el más preferido, y en las que el sustituyente R8 se conecta opcionalmente al sustituyente R9 mediante enlace(s) covalente(s) para formar anillo(s),

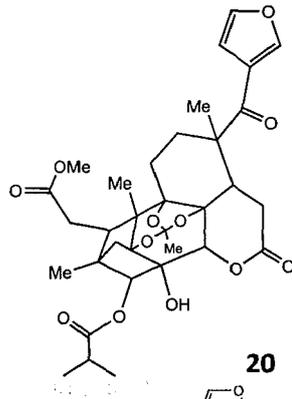
y en las que para R9 un hidrógeno, metilo y acetiloxilo se prefiere más, siendo un metilo el más preferido, y en las que R9 se conecta opcionalmente a R1 y/o R8 mediante enlaces covalentes para formar anillo(s),

y en las que para R12 un hidrógeno, oxo, hidroxilo o acetiloxilo se prefiere más, siendo un oxo el más preferido,

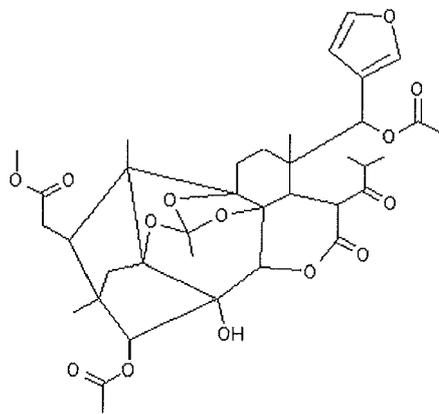
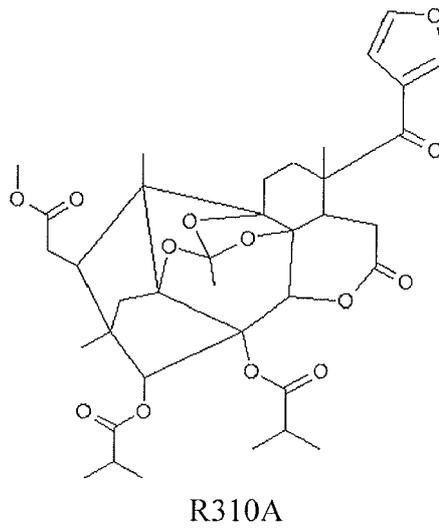
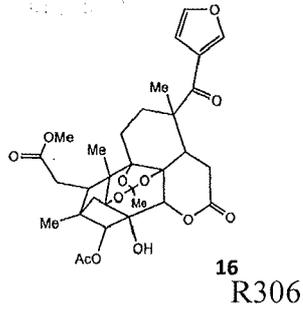
y en las que para R15 un hidrógeno, metilo, etilo se prefiere más, siendo un metilo el más preferido,

o para obtener uno cualquiera de los compuestos SAE5, SAE6, R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, R310 (una mezcla tautomérica de R310A y R310B), R310A, R310A3, R310A4, R310A5, R310B, R310B1, R310B2, R310B3, R310B4, R310B5, R310B6, R310B7, R310B8, R310B9, R310B10, R310B11, R310B12, R310B13, R310B14, R310B15, R310B16, R310B17, R310B18, AJ-2105, AJ-2106, GL-2103, GL-1243, 9, 10, 11, 12, 15, 16 y 20, prefiriéndose SAE5 y R306 y siendo SAE5 el más preferido,

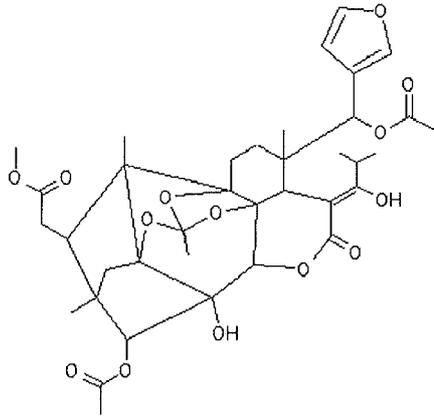
SAE5



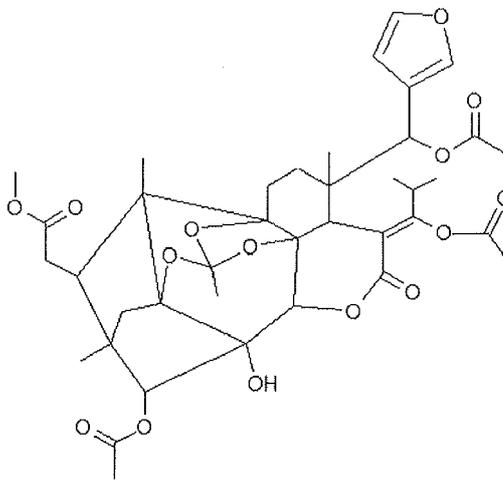
SAE6



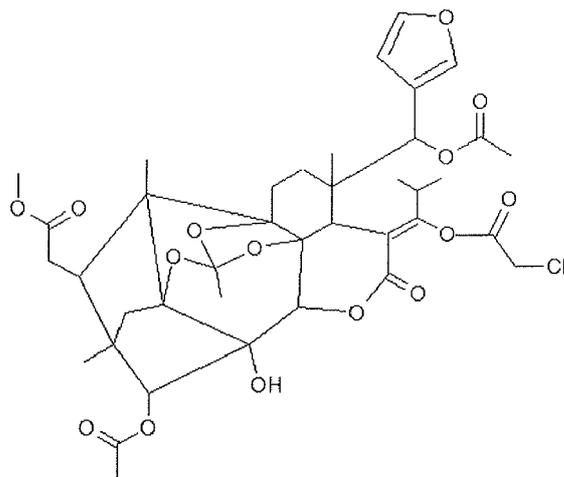
R310B



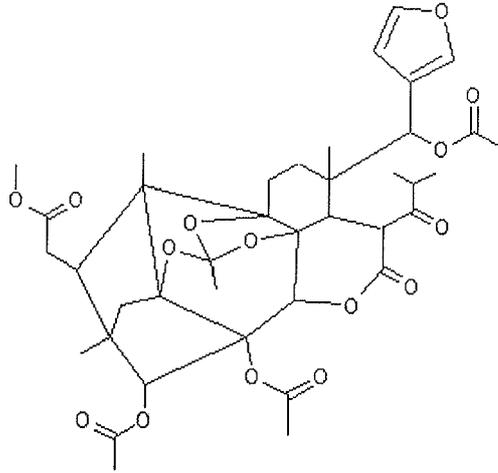
R310B1



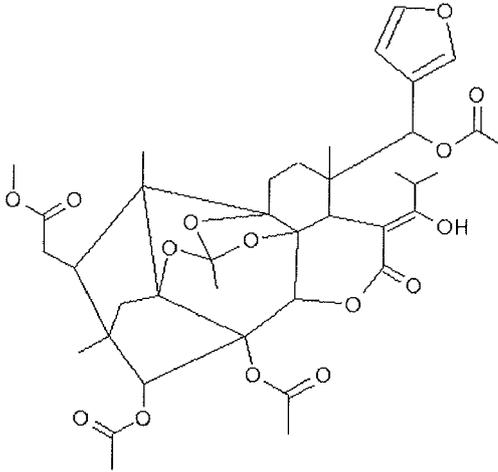
R310B2



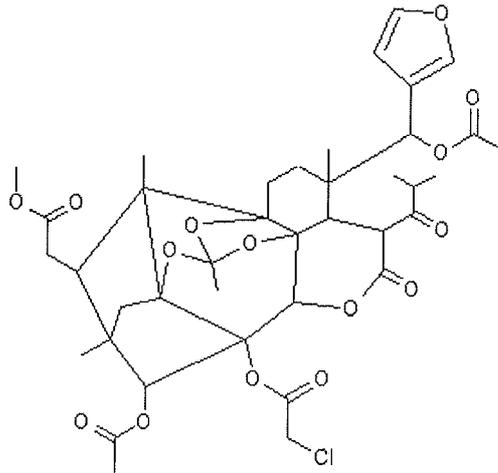
R310A3



R310B3

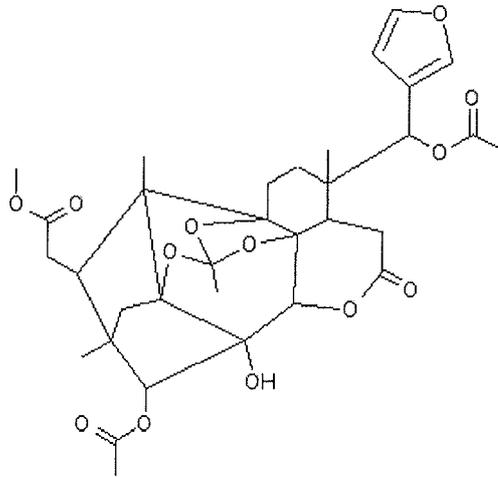


R310A4

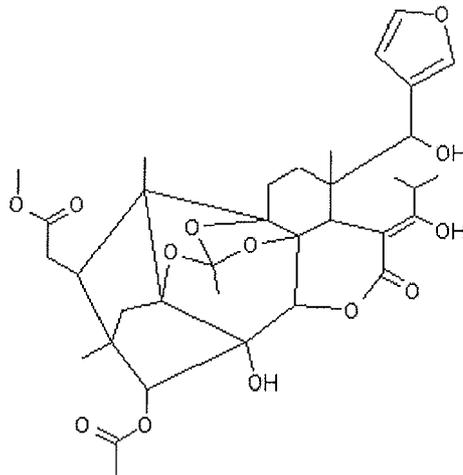




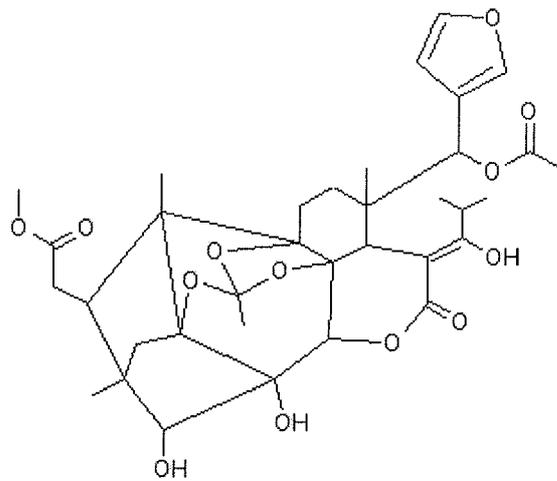
R310B6



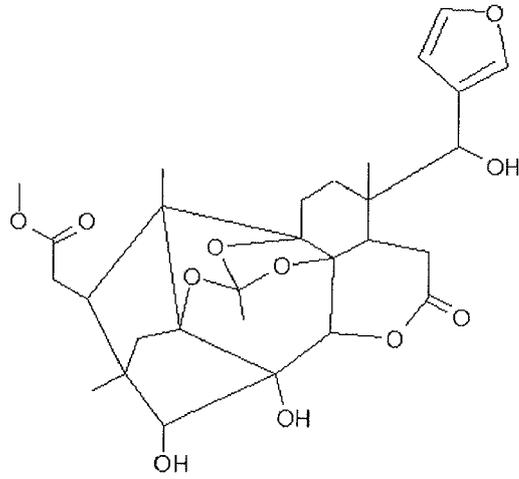
R310B7



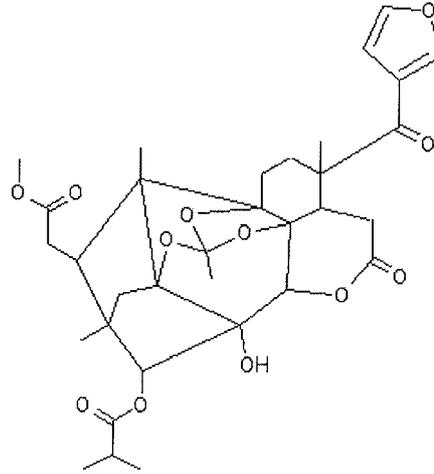
R310B8



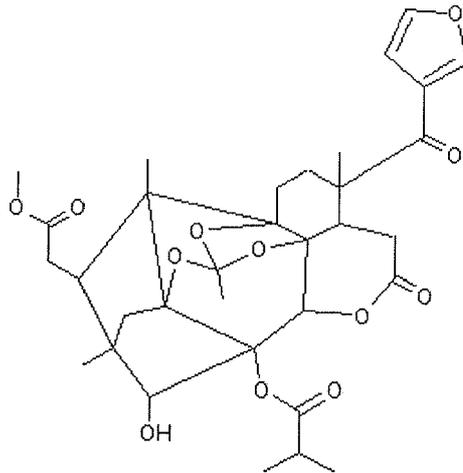
R310B9



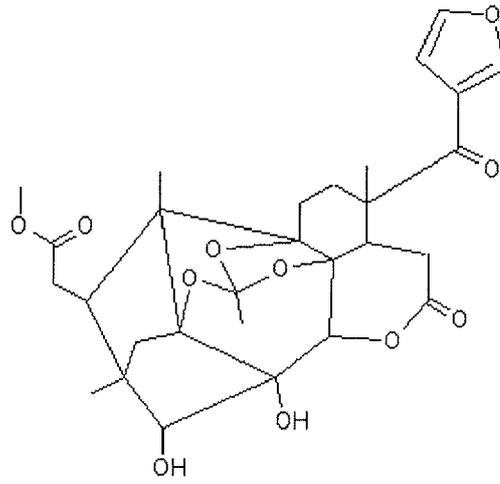
R306AB



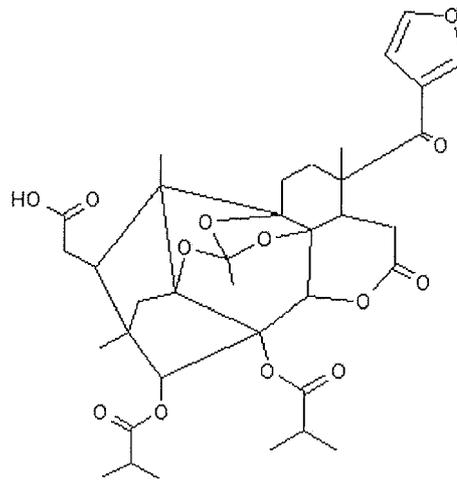
R306BA



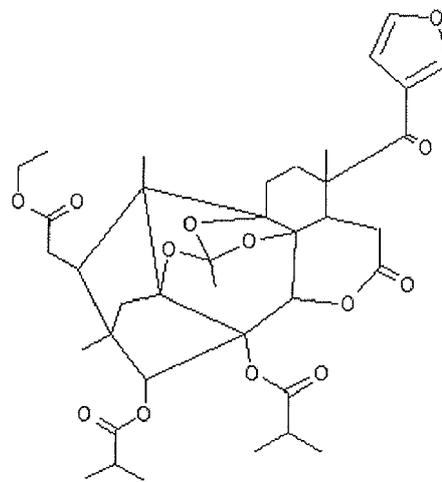
R306D



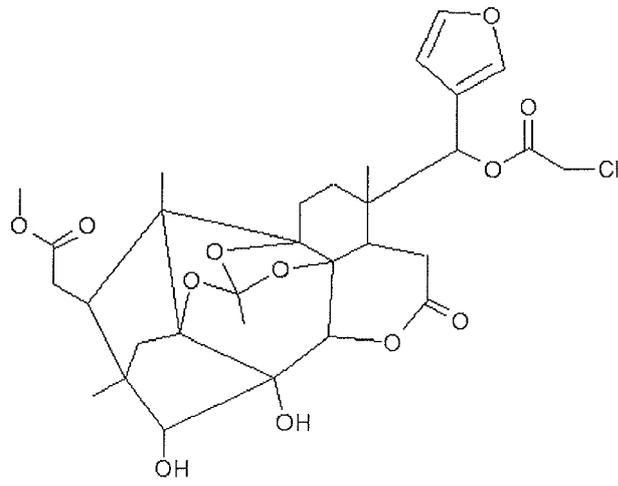
R306E



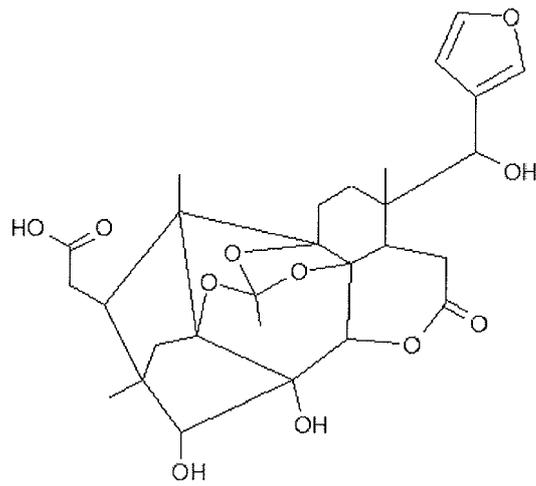
R306F



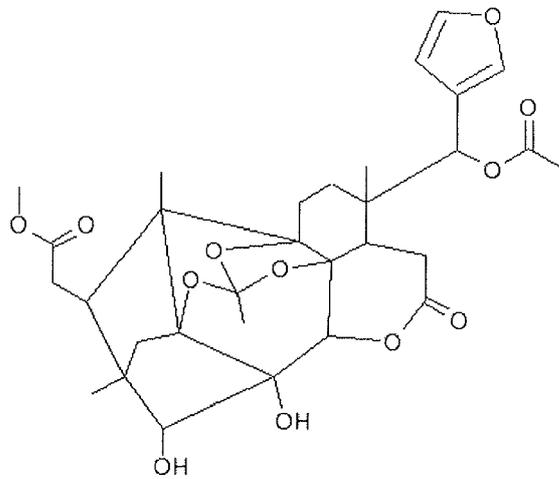
R310B10



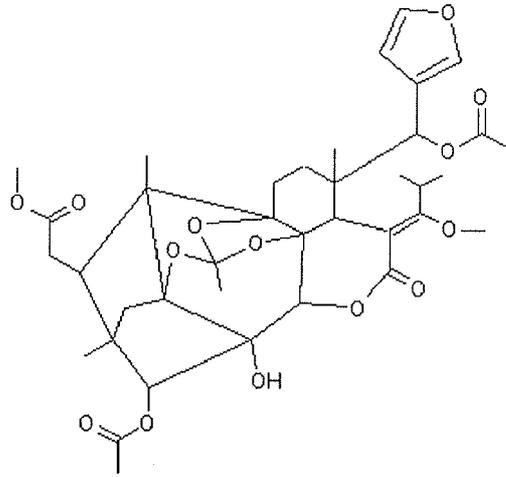
R310B11 (R306C)



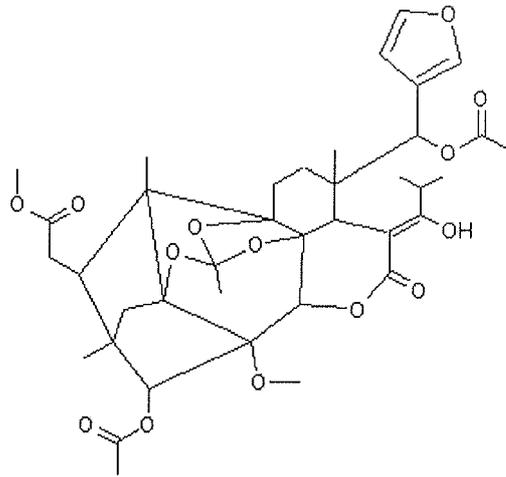
R310B12



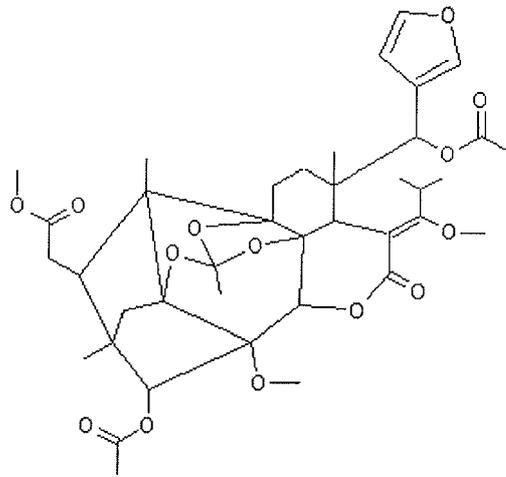
R310B13



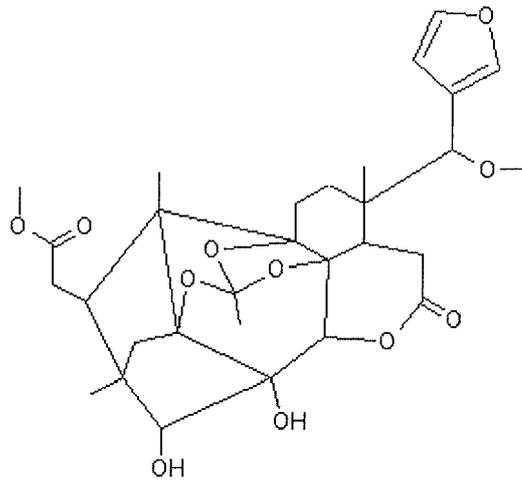
R310B14



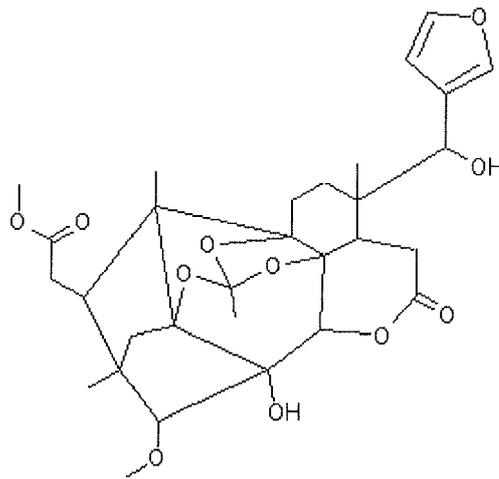
R310B15



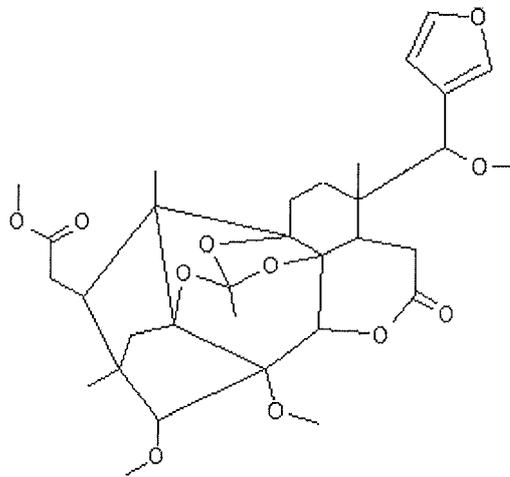
R310B16



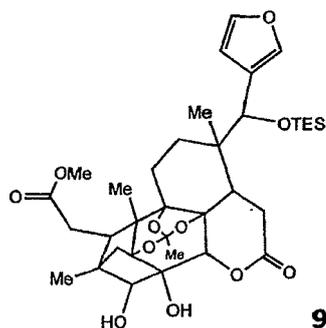
R310B17



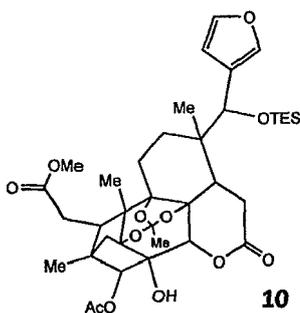
R310B18



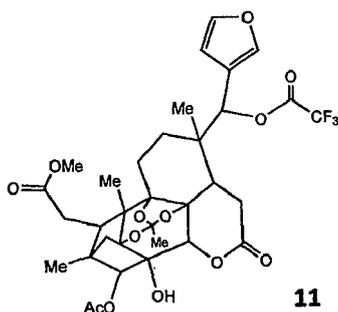
AJ-2105

**9**

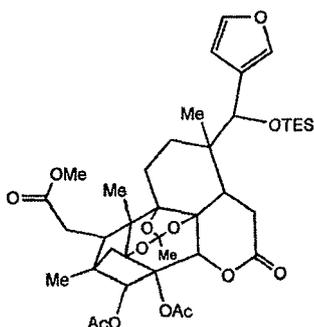
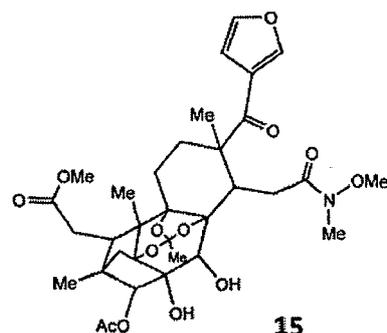
AJ-2106

**10**

GL-2103

**11**

GL-1243

**12****15**

5

mediante un procedimiento de síntesis en el que un compuesto según la reivindicación 1 se usa como material de partida o existe un producto intermedio, incluyendo el procedimiento de síntesis someter el compuesto según la reivindicación 1 a una base tal como carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ), carbonato de cesio ( $Cs_2CO_3$ ), n-butil-litio (n-BuLi), bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS), bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS), siendo el reactivo preferido TMSOTf, y/o

10

15

incluyendo el procedimiento de síntesis someter el compuesto según la reivindicación 1 en primer lugar a desamidación, preferiblemente mediante el procedimiento de hidrólisis usando condiciones alcalinas, proporcionándose las condiciones alcalinas preferiblemente mediante terc-butóxido de potasio o KOH, preferiblemente para formar un compuesto intermedio que tiene la estructura (2b) o (2bb) en la que R11 es hidrógeno, seguido por hacer reaccionar el compuesto intermedio con un reactivo de condensación para la formación del ciclo de lactona, seleccionándose el reactivo de condensación preferiblemente de la lista de carbodiimida, 1-etil-3-(3-

dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), o usando el método de anhídrido mixto, prefiriéndose el reactivo EDCI,

y/o

incluyendo el procedimiento de síntesis hacer reaccionar el compuesto según la reivindicación 1 con un ácido de Lewis, seleccionándose el ácido de Lewis preferiblemente de la lista de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), complejo de trifluoruro de boro y dietilo (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O), trietanolato de aluminio (Al(OEt)<sub>3</sub>), trifluorometanosulfonato de cinc (Zn(OTf)<sub>2</sub>), acetato de hierro (II) (Fe(OAc)<sub>2</sub>), acetato de hierro (III) (Fe(OAc)<sub>3</sub>), cloruro de hierro (III) (FeCl<sub>3</sub>), cloruro de cobre (I) (CuCl), trifluorometanosulfonato de cobre (II) (Cu(OTf)<sub>2</sub>), cloruro de magnesio (MgCl<sub>2</sub>), metilato de magnesio (Mg(OMe)<sub>2</sub>), trifluorometanosulfonato de magnesio (Mg(OTf)), u otros hidróxidos, alcóxidos o sales de metal.

- 5
- 10
- 15 4. Procedimiento que combina el procedimiento según la reivindicación 2 con el procedimiento según la reivindicación 3, para obtener un compuesto según la estructura (5), (5a) o (1) según la reivindicación 5, o SAE5, SAE6, R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, R310, R310A, R310A3, R310A4, R310A5, R310B, R310B1, R310B2, R310B3, R310B4, R310B5, R310B6, R310B7, R310B8, R310B9, R310B10, R310B11, R310B12, R310B13, R310B14, R310B15, R310B16, R310B17, R310B18, AJ-2105, AJ-2106, GL-2103, GL-1243, 9, 10, 11, 12, 15, 16 y 20, tal como se definen en la reivindicación 3, prefiriéndose SAE5 y R306 y siendo SAE5 el más preferido.
- 20
- 25 5. Procedimiento para obtener un compuesto con la estructura (2b) o (2bb), según la reivindicación 2, mediante un procedimiento de síntesis en el que un compuesto según la reivindicación 1 se somete a un reactivo químico, en una primera etapa proporcionando amidólisis (desamidación), preferiblemente mediante el procedimiento de hidrólisis, preferiblemente usando condiciones alcalinas, proporcionándose preferiblemente las condiciones alcalinas mediante el uso de terc-butóxido de potasio o KOH, para formar un primer compuesto con estructura (2b) o (2bb) en la que R11 es hidrógeno, que luego puede estar seguido opcionalmente por someter el primer compuesto (2b) o (2bb) así formado al reactivo químico, sometiéndolo preferiblemente a un reactivo de alquilación (o incluso otro reactivo químico), cuando se usa un reactivo de alquilación, seleccionándose el reactivo de alquilación preferiblemente de la lista de alquilo halogenado, yoduro de alquilo, yoduro de metilo, diazometano, siendo los sustituyentes del compuesto (2b) o (2bb) obtenidos mediante el procedimiento tal como se definen en la reivindicación 2 para (2b) o (2bb), pero en el que opcionalmente (e independientemente para cada sustituyente) para R2 un 2-metilbutirilo es el más preferido, para R3 un hidrógeno es el más preferido y para R4 un isobutirilo es el más preferido, y en el que R11 es preferiblemente un grupo alquilo o hidrógeno, siendo el metilo el más preferido, siendo otros sustituyentes preferidos tal como se definen en la reivindicación 2;
- 30
- 35 o preferiblemente en el que el dicho primer compuesto se hace reaccionar en cambio con un reactivo de condensación para la formación de un ciclo de lactona, seleccionándose el reactivo de condensación preferiblemente de la lista de carbodiimida, 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDCI), N,N'-diclohexilcarbodiimida (DCC), cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfónico (BOPCl), hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N,N-tetrametiluronio (HATU), yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio (reactivo de Mukaiyama), o reactivos usados en el método de anhídrido mixto, prefiriéndose el reactivo EDCI, con el fin de formar uno cualquiera de los compuestos (1), (5a) o (5) definidos en la reivindicación 3, o uno cualquiera de los compuestos SAE5, SAE6, R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, R310, R310A, R310A3, R310A4, R310A5, R310B, R310B1, R310B2, R310B3, R310B4, R310B5, R310B6, R310B7, R310B8, R310B9, R310B10, R310B11, R310B12, R310B13, R310B14, R310B15, R310B16, R310B17, R310B18, AJ-2105, AJ-2106, GL-2103, GL-1243, 9, 10, 11, 12, 15, 16 y 20, tal como se definen en la reivindicación 3, prefiriéndose SAE5, SAE6 y R306 y siendo SAE5 el más preferido.
- 40
- 45
- 50 6. Procedimiento que combina el procedimiento según la reivindicación 2 con el procedimiento según la reivindicación 5, para obtener un compuesto con una cualquiera de las estructuras (2b) o (2bb), tal como se definen en la reivindicación 2, en el que un compuesto tal como se define en la reivindicación 1 existe como producto intermedio en forma purificada o no purificada durante algún tiempo en el procedimiento, pero en el que opcionalmente (e independientemente para cada sustituyente) para el compuesto (2b) o (2bb) obtenido para R2 un 2-metilbutirilo es el más preferido, para R3 un hidrógeno es el más preferido y para R4 un isobutirilo es el más preferido, y en el que R11 es preferiblemente un grupo alquilo o hidrógeno, siendo el metilo el más preferido, siendo otros sustituyentes preferidos tal como se definen en la reivindicación 2.
- 55
- 60 7. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, en el que un compuesto de partida usado en el procedimiento:
- 65 (A) se obtiene a partir de un tejido vegetal, originándose preferiblemente dicho tejido vegetal de una *Meliaceae*, preferiblemente siendo la *Meliaceae* una cualquiera de *Chukrasia tabularis*, *Entandrophragma caudatum*, *Entandrophragma bussei*, siendo *Chukrasia tabularis* la más preferida, teniendo dicho compuesto la estructura de una cualquiera de las estructuras (2a), (2aa),

(2b) y (2bb) tal como se definen en la reivindicación 2, prefiriéndose más una estructura (2a), prefiriéndose incluso más una estructura (2aa) y siendo fragmalina la más preferida; y/o (B) se selecciona de un limonoide, xilocensina, xilocarpina, kotschyina, fragmalina, swietenialida, leandreanina, neobeguina, pseudrelona, busseína, chukrasina, tabulalida o swietenitina, o se ha obtenido mediante síntesis, prefiriéndose una fragmalina, teniendo dicho compuesto preferiblemente las estructuras de una cualquiera de (2a), (2aa), (2b) y (2bb) según la reivindicación 2, prefiriéndose más una estructura (2a), y prefiriéndose incluso más una estructura (2aa) y siendo la fragmalina la más preferida.

8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7:

(A) que incluye el procedimiento adicional de hacer reaccionar uno cualquiera de los compuestos (1), (2), (2a), (2aa), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5), (5a), SAE5, SAE6, R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, R310, R310A, R310A3, R310A4, R310A5, R310B, R310B1, R310B2, R310B3, R310B4, R310B5, R310B6, R310B7, R310B8, R310B9, R310B10, R310B11, R310B12, R310B13, R310B14, R310B15, R310B16, R310B17, R310B18, AJ-2105, AJ-2106, GL-2103, GL-1243, tal como se definen en la reivindicación 3, fragmalina y 6 a 23 con un reactivo de acilación o reactivo protector, siendo un reactivo de acilación el más preferido; y/o

(B) que incluye el procedimiento adicional de someter uno cualquiera de los compuestos (1), (2), (2a), (2aa), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5), (5a), y 6 a 23 a condiciones oxidantes, preferiblemente mediante el uso de un reactivo de oxidación, seleccionándose el reactivo de oxidación lo más preferiblemente de la lista de peryodinano de Dess-Martin o  $MnO_2$ , siendo el peryodinano de Dess-Martin el más preferido, estando preferiblemente la función hidroxilo en el carbono 3 en uno cualquiera de los compuestos (1) a (5) usados en el procedimiento adicional protegida o acilada; y/o

(C) que incluye el procedimiento adicional en el que un compuesto con estructura (2a), (2aa), (2b), (2bb) según la reivindicación 2, en el que R2 es preferiblemente hidrógeno, o el compuesto según la reivindicación 1, en el que R2 es preferiblemente hidrógeno, o fragmalina, se usa como compuesto de partida, haciendo reaccionar dicho compuesto de partida con un reactivo de acilación o reactivo protector, prefiriéndose un reactivo de acilación, para acilar y/o proteger la hidroxifunción en el carbono 3 del compuesto de partida antes de introducir el producto formado mediante este procedimiento adicional en uno cualquiera de los procedimientos de las reivindicaciones 2 a 7; y/o

(D) que incluye el procedimiento adicional en el que un compuesto según la reivindicación 1 cuyo sustituyente R12 es hidroxilo (-OH), o cuyo sustituyente R10 es hidrógeno, se somete a condición/condiciones oxidante(s) para convertir dicho sustituyente R12 (o sustituyente -O-R10) en oxo (=O), preferiblemente mediante el uso de un agente de oxidación, siendo preferiblemente el agente de oxidación peryodinano de Dess-Martin o  $MnO_2$ , siendo el peryodinano de Dess-Martin el más preferido, preferiblemente estando la función hidroxilo en el carbono 3 del compuesto según la reivindicación 1 usado en el procedimiento adicional protegida o acilada, lo más preferiblemente acilada, antes de someterlo a la(s) condición/condiciones oxidante(s); y/o

(E) en el que se introduce o retira un grupo protector; y/o

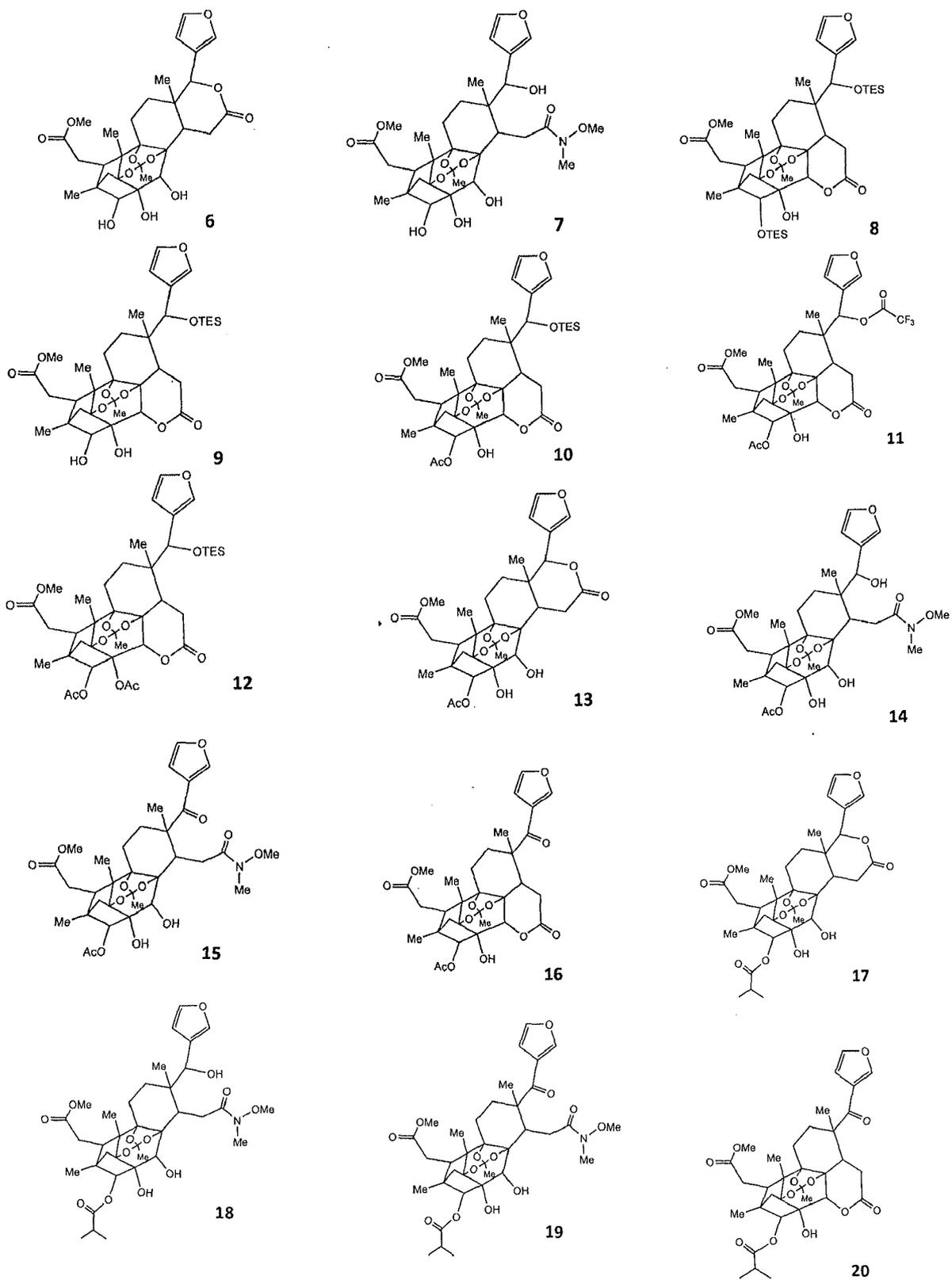
(F) en el que se usa síntesis en fase sólida en cualquier lugar en el procedimiento; y/o

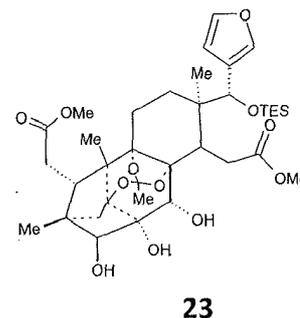
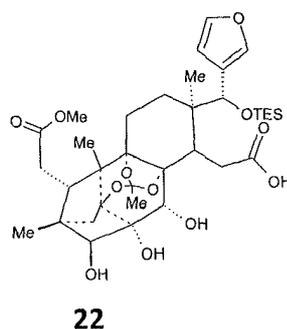
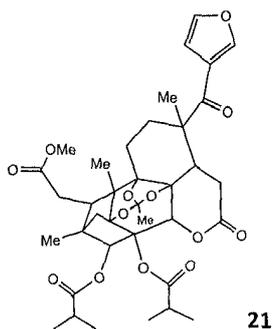
(G) en el que un compuesto usado en el procedimiento o que se obtiene en el procedimiento se ha sometido o va a someterse a una modificación menor que comprende la retirada de uno, dos o tres grupo(s) metilo, el intercambio de dicho(s) metilo(s) por hidrógeno(s), comprendiendo preferiblemente dicho compuesto dicha modificación de un compuesto con una cualquiera de las estructuras (1) a (5); y/o

(H) en el que un compuesto usado en el procedimiento o que se obtiene en el procedimiento se ha sometido o va a someterse a una modificación menor que comprende el intercambio de uno, o dos, o tres hidrógenos independientemente entre sí por uno cualquiera de metilo, hidroxilo, halógeno, halógeno, metoxilo o acetiloxilo, comprendiendo preferiblemente dicho compuesto dicha modificación de un compuesto con una cualquiera de las estructuras (1) a (5); y/o

(I) en el que cualquiera de los compuestos (1) a (5) usados en el procedimiento se ha sometido o va a someterse a una modificación menor que comprende la conexión de R2 a R3 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o la conexión de R3 a R4 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o la conexión de R7 a R8 mediante un enlace covalente para formar un anillo;

en el que los compuestos 6 a 23 son tal como se definen a continuación:





9. Procedimiento en el que un compuesto según la reivindicación 1 se usa para la síntesis de un compuesto adicional, implicando el procedimiento uno cualquiera de derivatización, oxidación, reducción, catálisis, descomposición, reemplazo, sustitución, adición, eliminación, reordenamiento, hidrólisis, acilación, alquilación, metilación, halogenación, deshalogenación, hidrogenación, condensación, reacción bioquímica, incluyendo cualquier combinación(es) de los mismos en paralelo y/o en secuencia, comprendiendo el procedimiento preferiblemente hacer reaccionar el compuesto según la reivindicación 1 con un reactivo químico, seleccionándose el reactivo químico preferiblemente del grupo de reactivo protector, reactivo de acilación, reactivo oxidante, reactivo reductor, reactivo amidolítico, reactivo de condensación, reactivo de acoplamiento, reactivo de alquilación, agente de halogenación, o someter el compuesto según la reivindicación 1 a una cualquiera de condiciones ácidas, condiciones alcalinas, condiciones reductoras, condiciones oxidantes, teniendo preferiblemente el compuesto (producto) formado mediante el segundo procedimiento la estructura de uno cualquiera de los compuestos (1), (2b), (2bb), (3), (3a), (4), (4aa), (4bb), (4cc), (4dd), (4ee), (4ff), (4gg), (4hh), (5), (5a) y 6 a 23 tal como se definen en la reivindicación 8, o es una modificación menor de los mismos tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8(G) a 8(I) o la modificación menor comprende la retirada de uno, dos o tres grupos metilo, el intercambio de dicho(s) grupo(s) metilo por hidrógeno(s); o el intercambio de uno, o dos, o tres hidrógenos independientemente entres sí por uno cualquiera de metilo, hidroxilo, halógeno, halógeno, metoxilo o acetiloxilo; o la conexión de R2 a R3 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o mediante la conexión de R3 a R4 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o mediante la conexión de R7 a R8 mediante un enlace covalente para formar un anillo.
10. Procedimiento que comprende un primer procedimiento para obtener un compuesto con la estructura de una cualquiera de las estructuras (1), (5a) y (5) tal como se definen en la reivindicación 3, el primer procedimiento comprendido por el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9 o cualquier combinación de las mismas, se usa para la síntesis de un compuesto adicional, el segundo procedimiento que implica uno cualquiera de derivatización, oxidación, reducción, catálisis, descomposición, reemplazo, sustitución, adición, eliminación, reordenamiento, hidrólisis, acilación, alquilación, metilación, halogenación, deshalogenación, hidrogenación, condensación, reacción bioquímica, incluyendo cualquier combinación/combinaciones de los mismos en paralelo y/o en secuencia, comprendiendo el segundo procedimiento preferiblemente hacer reaccionar uno cualquiera de los compuestos (1), (5a) y (5) con un reactivo químico preferiblemente seleccionado del grupo de reactivo protector, reactivo de acilación, reactivo oxidante, reactivo reductor, reactivo amidolítico, reactivo de condensación, reactivo de acoplamiento, reactivo de alquilación, agente de halogenación, o someter los compuestos (1), (5a) y (5) a una cualquiera de condiciones ácidas, condiciones alcalinas, condiciones reductoras, condiciones oxidantes, teniendo preferiblemente el compuesto (producto) formado mediante el segundo procedimiento la estructura de uno cualquiera de los compuestos (1), (5a), (5), SAE5, SAE6, R306, R306AB, R306BA, R306C, R306D, R306E, R306F, R310, R310A, R310A3, R310A4, R310A5, R310B, R310B1, R310B2, R310B3, R310B4, R310B5, R310B6, R310B7, R310B8, R310B9, R310B10, R310B11, R310B12, R310B13, R310B14, R310B15, R310B16, R310B17, R310B18, AJ-2105, AJ-2106, GL-2103, GL-1243 tal como se definen en la reivindicación 3, 9, 10, 11, 12, 15, 16 y 20 tal como se definen en la reivindicación 8, o es una modificación menor de los mismos tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8(G) a 8(I) o la modificación menor comprende la retirada de uno, dos o tres grupos metilo, el intercambio de dicho(s) grupo(s) metilo por hidrógeno(s); o el intercambio de uno, o dos, o tres hidrógenos independientemente entre sí por uno cualquiera de metilo, hidroxilo, halógeno, halógeno, metoxilo o acetiloxilo; o la conexión de R2 a R3 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o mediante la conexión de R3 a R4 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o mediante la conexión de R7 a R8 mediante un enlace covalente para formar un anillo.
11. Procedimiento que comprende un primer procedimiento para obtener un compuesto con la estructura de una cualquiera de las estructuras (2b) o (2bb) tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 2, 5 ó 6, el primer procedimiento comprendido por el procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10 o cualquier combinación de las mismas, incluyendo el primer procedimiento al

- menos uno de los procedimientos según la reivindicación 5 ó 6, se usa para la síntesis de un compuesto adicional, el segundo procedimiento que implica uno cualquiera de derivatización, oxidación, reducción, catálisis, descomposición, reemplazo, sustitución, adición, eliminación, reordenamiento, hidrólisis, acilación, alquilación, metilación, halogenación, deshalogenación, hidrogenación, condensación, reacción bioquímica, incluyendo cualquier combinación/combinaciones de los mismos en paralelo y/o en secuencia, comprendiendo el segundo procedimiento preferiblemente hacer reaccionar el compuesto (2b) o (2bb) con un reactivo químico, seleccionándose preferiblemente el reactivo químico del grupo de reactivo protector, reactivo de acilación, reactivo oxidante, reactivo reductor, reactivo amidolítico, reactivo de condensación, reactivo de acoplamiento, reactivo de alquilación, agente de halogenación, o someter el compuesto (2b) o (2bb) a una cualquiera de condiciones ácidas, condiciones alcalinas, condiciones reductoras, condiciones oxidantes, teniendo preferiblemente el compuesto (producto) formado mediante el segundo procedimiento la estructura del compuesto (2b) o (2bb) o es una modificación menor de los mismos tal como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 8(G) a 8(I) o la modificación menor comprende la retirada de uno, dos o tres grupos metilo, el intercambio de dicho(s) grupo(s) metilo por hidrógeno(s); o el intercambio de uno, o dos, o tres hidrógenos independientemente entre sí por uno cualquiera de metilo, hidroxilo, halógeno, halógeno, metoxilo o acetiloxilo; o la conexión de R2 a R3 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o mediante la conexión de R3 a R4 mediante un enlace covalente para formar un anillo, y/o mediante la conexión de R7 a R8 mediante un enlace covalente para formar un anillo.
- 5 12. Compuesto según la reivindicación 1, que tiene actividad inductora de la agresión y/o potenciación sexual.
- 10 13. Compuesto comprendido por la sal farmacéuticamente aceptable de uno cualquiera de los compuestos de las reivindicaciones 1 ó 12.
- 15 14. Composición farmacéutica que comprende el compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 12 ó 13:
- 20 (A) opcionalmente junto con uno o más de adyuvantes, portadores, disolventes o diluyentes farmacéuticamente aceptables; o
- 25 (B) junto con uno o más de aceite, grasa, grasa vegetal, grasa animal, grasa hidrogenada, triglicérido, aceite de oliva, aceite de girasol, aceite de algodón, aceite de cacahuete, manteca de cacao, Neobee M5, éster de triglicérido tricaprílico/cáprico, Miglyol, dicaprilato de propilenglicol, Sefsol, grasa etoxilada, portador hidrófobo, detergente, tensioactivo, triacetina, benzoato de bencilo, oleato de etilo, etanol, monoglicéridos acilados, dicaprilatos/dicapratos de propilo,
- 30 triglicéridos de ácido caprílico/cáprico, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, Tween, monolaurato de polioxietilensorbitano farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con uno o más adyuvantes, portadores, disolventes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.
- 35 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14 o compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 12 ó 13 para su uso:
- 40 (A) en la provocación de un efecto biológico, induciéndose el efecto biológico preferiblemente en un animal, preferiblemente un mamífero, lo más preferiblemente un ser humano, siendo el efecto biológico preferiblemente uno cualquiera de actividad conductual, actividad sexual, efecto de potenciación sexual, agresión, función neurológica, estado neurológico, estado psiquiátrico, alimentación, actividad protozoaria; o
- 45 (B) como medicamento o para su uso en terapia; o
- (C) en el tratamiento de una cualquiera de disfunción sexual, disfunción eréctil, disfunción eyaculatoria, trastorno del deseo sexual hipoactivo, trastorno psiquiátrico o trastorno neurológico.
- 50

Figura 1

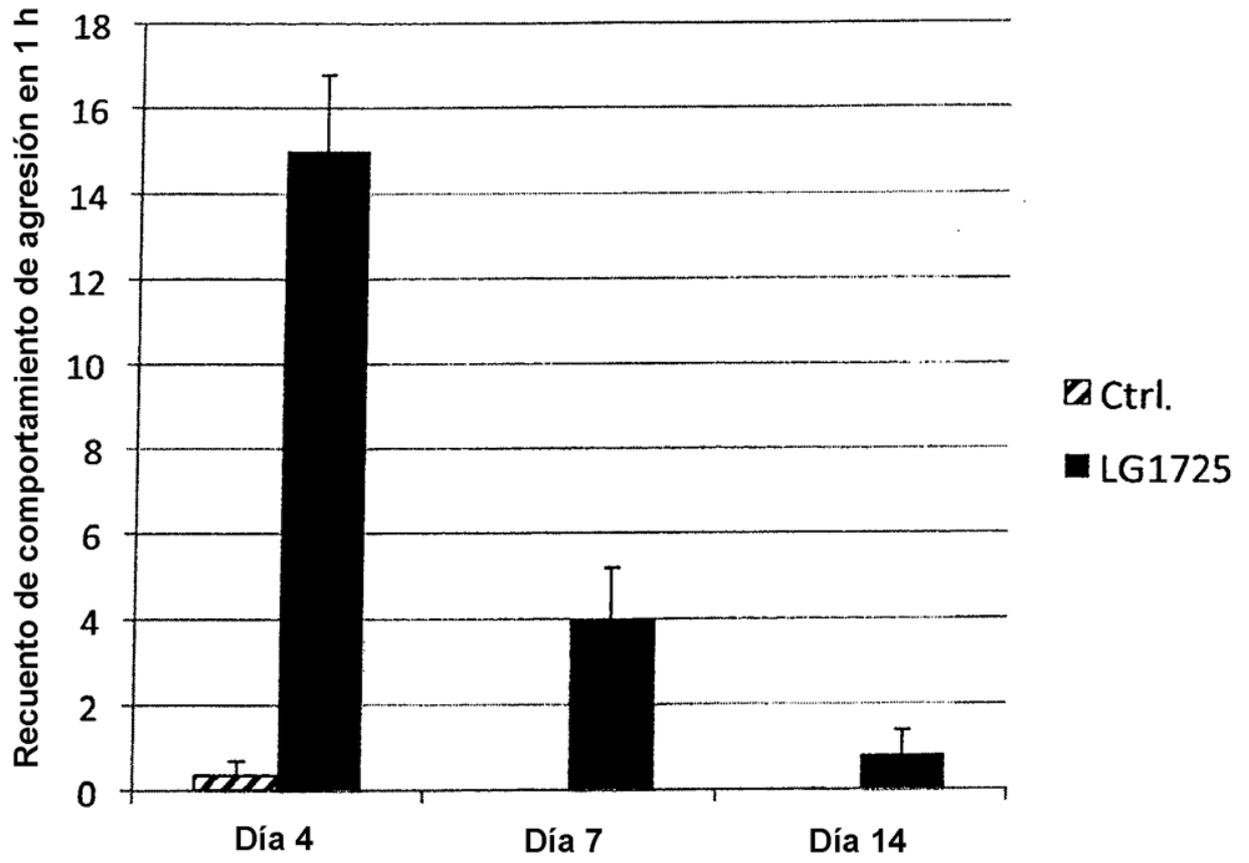


Figura 2

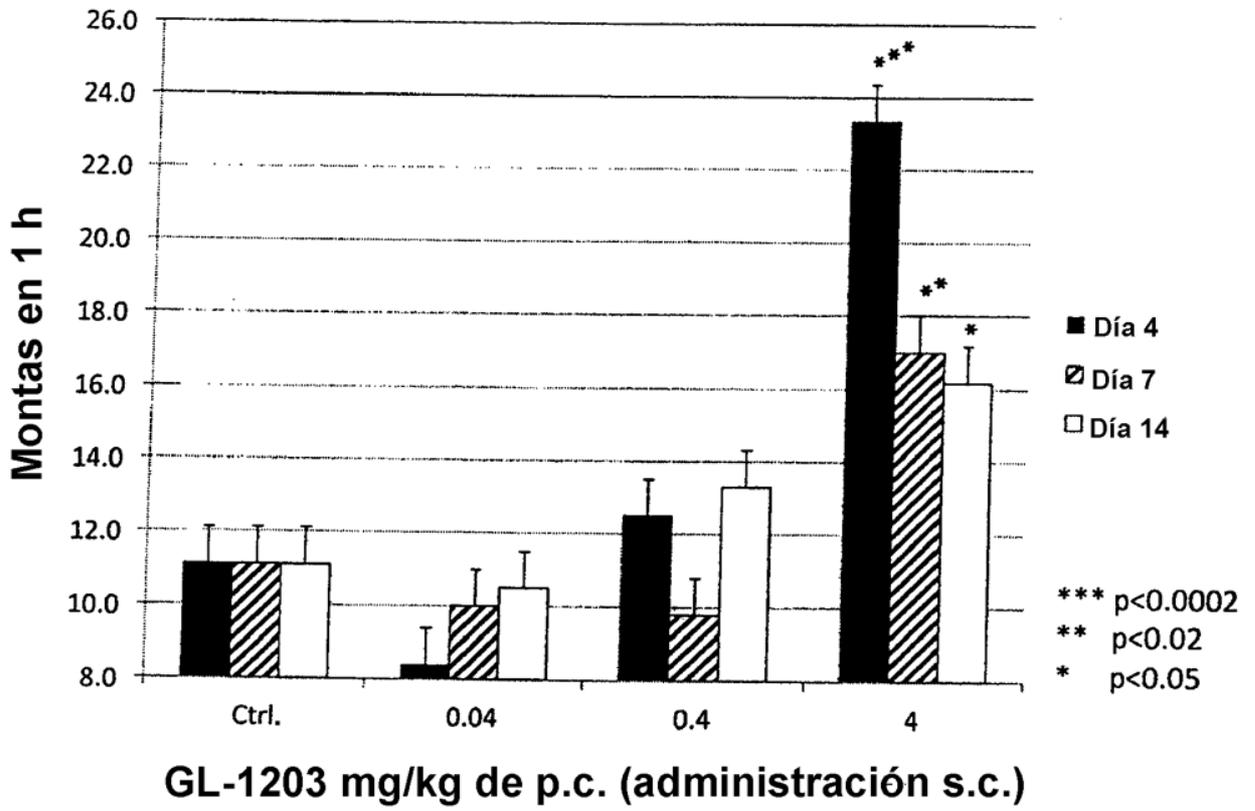


Figura 3

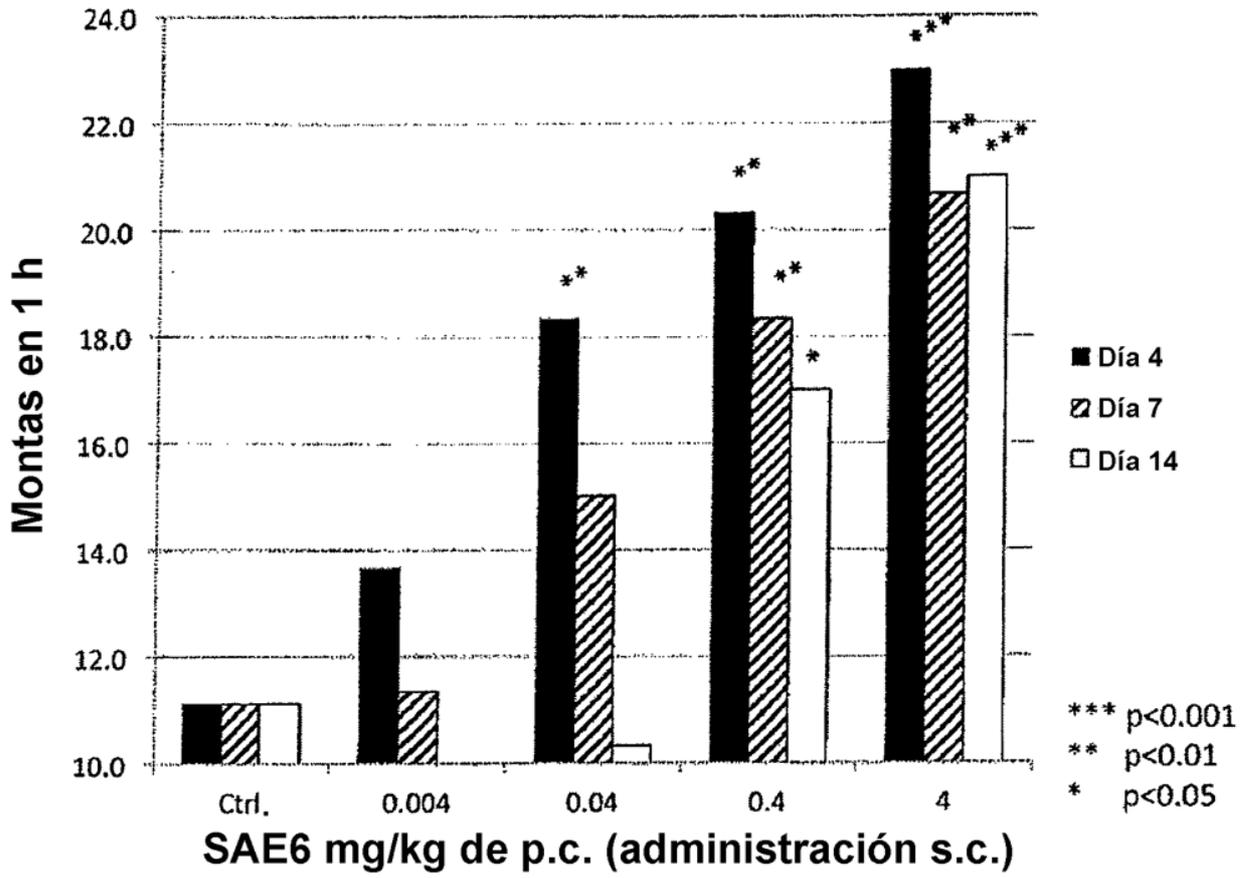


Figura 4

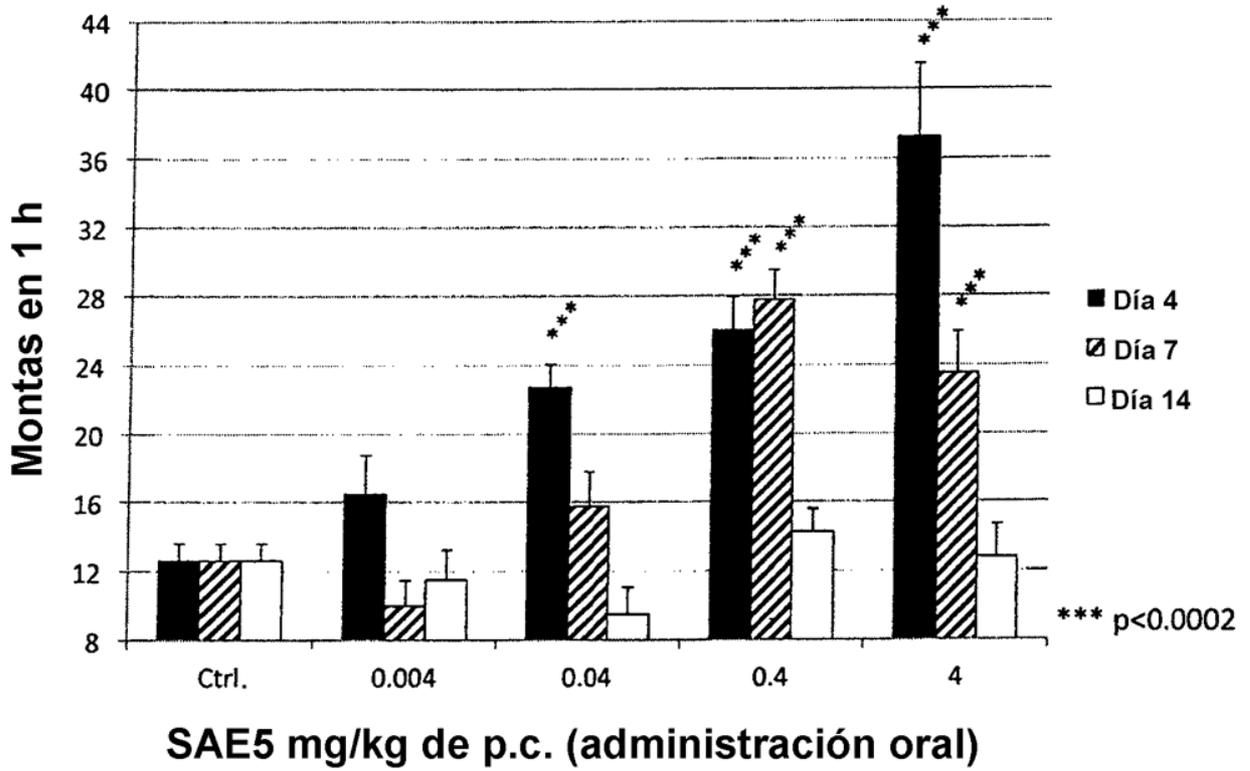
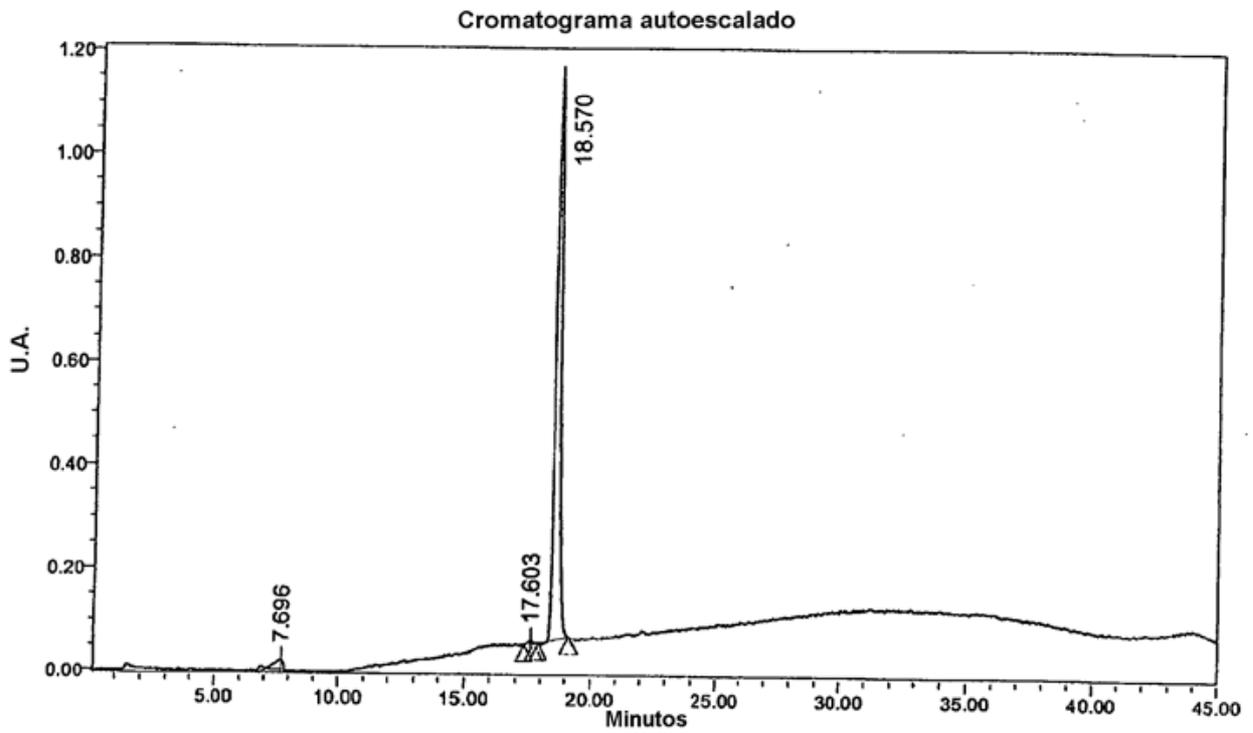


Figura 5

Información de muestra

Nombre de muestra LG1725  
 Vial 1  
 Inyección 1  
 Volumen de inyección 40.00 ul  
 Canal 996  
 Tiempo de ejecución 45.0 Minutos

Tipo de muestra Desconocida  
 Fecha de adquisición 17/10/12 3:43:38 PM  
 Conjunto de método de adq. briv ie peptidi  
 Método de procesamiento briv ie peptidi  
 Fecha de procesamiento 22/10/12 2:59:17 PM



Resultados de los picos

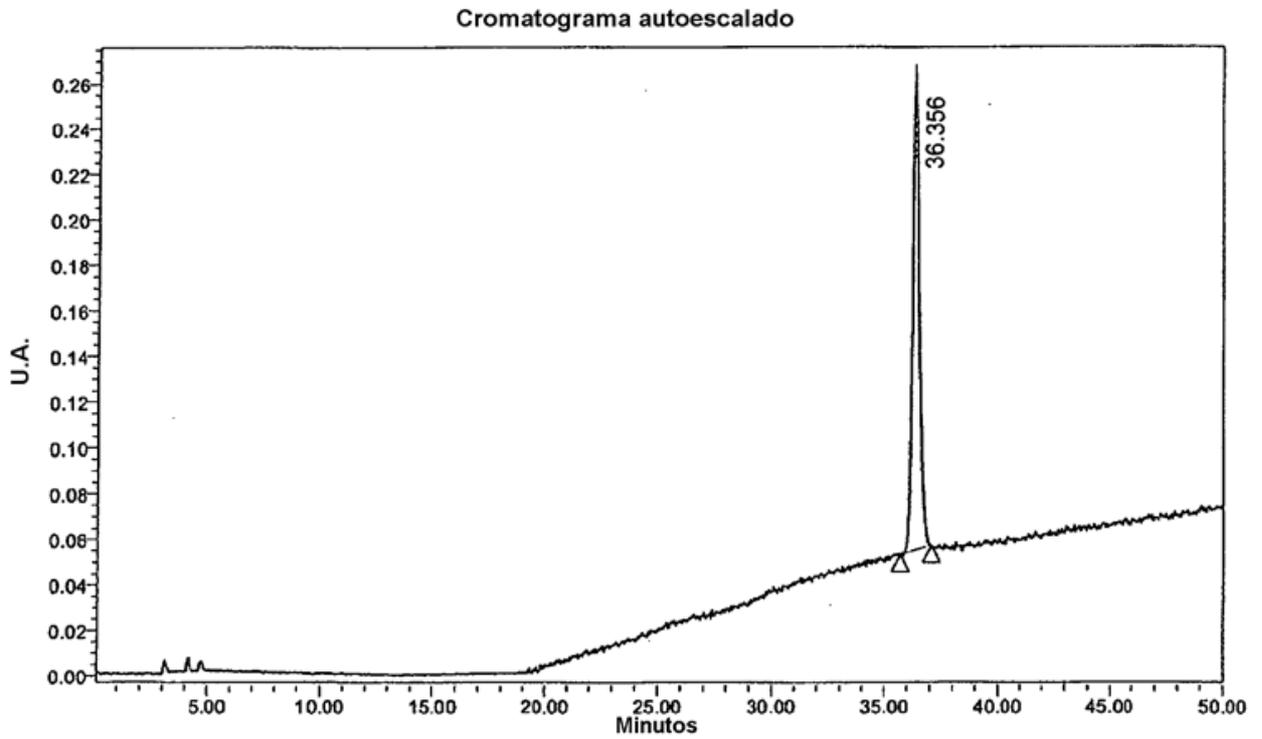
Nombre	T.R.	Área	Altura	Área %
1	7.696	654861	21141	4.00
2	17.603	87489	7843	0.53
3	18.570	15637768	1086834	95.47

Figura 6

Información de muestra

Nombre de muestra SAE5  
 Vial 1  
 Inyección 1  
 Volumen de inyección 50.00 ul  
 Canal 996  
 Tiempo de ejecución 50.0 Minutos

Tipo de muestra Desconocida  
 Fecha de adquisición 3/2/10 4:45:13 PM  
 Conjunto de método de adq. Reakc\_mais\_10\_60  
 Método de procesamiento brivie peptidi  
 Fecha de procesamiento 22/10/12 2:25:47 PM



Resultados del pico

Nombre	T.R.	Área	Altura	Área %
1	36.356	4440855	208091	100.00