

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 442 140**

51 Int. Cl.:

C07D 309/10 (2006.01)

C07D 309/30 (2006.01)

C07D 309/32 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

A61K 31/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2008 E 08864895 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2013 EP 2231633**

54 Título: **Compuestos antitumorales**

30 Prioridad:

20.12.2007 EP 07123882

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

25.02.2014

73 Titular/es:

**PHARMA MAR S.A. (100.0%)
Avda. de los Reyes, 1 Polígono Industrial La
Mina-Norte
28770 Colmenar Viejo, Madrid, ES**

72 Inventor/es:

**RODRÍGUEZ VICENTE, ALBERTO;
GARRANZO GARCÍA-IBARROLA, MARÍA;
MURCIA PÉREZ, CARMEN;
SÁNCHEZ SANCHO, FRANCISCO;
CUEVAS MARCHANTE, MARÍA DEL CARMEN;
MATEO URBANO, CRISTINA y
DIGÓN JUÁREZ, ISABEL**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 442 140 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos antitumorales

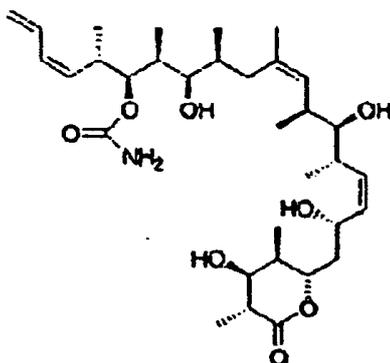
5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos antitumorales, a composiciones farmacéuticas que los contienen y a su uso como agentes antitumorales.

10 **Antecedentes de la invención**

En 1990, Gunasekera SP y col., notificaron el aislamiento de una nueva lactona polihidroxilada, (+)-discodermolida, de la esponja del Caribe de aguas profundas *Discodermia dissoluta* (Gunasekera SP y col., J. Org. Chem. 1990, 55, 4912 - 4915 and J. Org. Chem. 1991, 56, 1346).

15



(+)-Discodermolida

20 Se ha descubierto que este compuesto es un potente agente antimitótico (Hung DT y col., Chem. Biol. 1996, 3, 287 - 293 y ter Haar E y col., Biochemistry 1996, 35, 243 - 250), que posee un modo de acción similar al del paclitaxel, un agente anticanceroso clínicamente comprobado (Schiff PB y col., Nature 1979, 277, 665 - 667). Ambos productos naturales detienen el ciclo celular en la fase M, estimulan la formación de microtúbulos y tienen efectos inhibidores similares contra el carcinoma de cáncer de mama (IC_{50} de 2,4 nM y 2,1 nM, respectivamente).

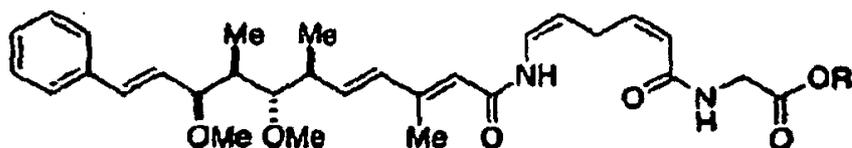
25 D1: El documento WO 2005/117894 A (Kosan Biosciences Inc. [US]) se refiere a compuestos de tipo leptomicina que exhiben actividad antitumoral.

D2: Hermann C et al., Tetrahedron, Vol. 56, no. 43, 20 October 2000, páginas 8461 - 8471, se refiere a la síntesis total de hapalosna y dos análogos anulares expandidos.

30

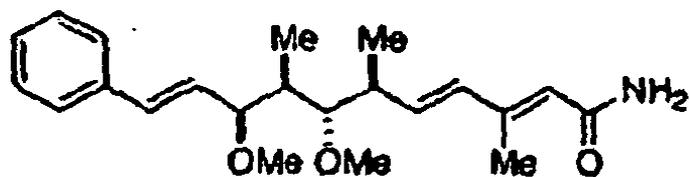
D3: El documento WO 2007/144423 A (Pharma Mar S.A.) se refiere a compuestos antitumorales de dihidropiran-2-ona.

35 Por otro lado, se han aislado algunos dipéptidos lineales inusuales que contienen una funcionalidad N-acil enamida de una mixobacteria perteneciente al género *Chondromyces* (Kunze B y col. J. Antibiot. 1994, 47, 881-886 y Jansen R y col. J. Org. Chem. 1999, 1085-1089). Específicamente, estos compuestos son crocacinas A, B, C y D y son un grupo de inhibidores del transporte de electrones.

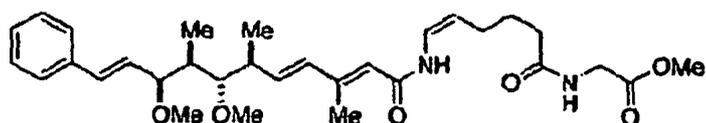


Crocacina A; R = Me
Crocacina B; R = H

40



Crocacina C



Crocacina D

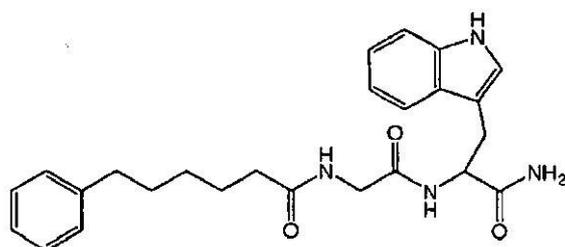
5

Las crocacinas A-D inhiben moderadamente el crecimiento de algunas bacterias grampositivas y son potentes inhibidores de cultivos de células animales y de diversas levaduras y hongos. La más activa es la crocacin D que mostró una CIM de 1,4 ng/ml contra el hongo *Saccharomyces cerevisiae* y una fuerte toxicidad (CI₅₀ de 0,06 mg/l) contra cultivos celulares de fibroblastos de ratón L929.

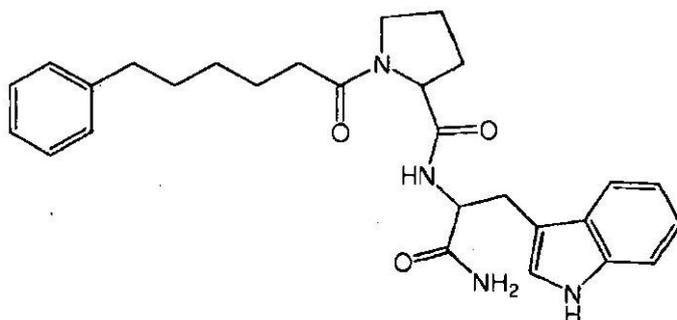
10

Gudasheva y col., (Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2007, 44 (4), 413 - 420, y Pharmaceutical Chemistry Journal, 2006, 40 (7), 367 - 372) notificaron el diseño de compuestos dipeptídicos basados en la estructura del tetrapéptido endógeno colecistoquinina 4 (CCK-4). A este respecto, se divulga que los derivados de L-triptófano exhibían propiedades ansiolíticas y los derivados de D-triptófano, propiedades ansiogénicas. Dos de los compuestos dipeptídicos divulgados por Gudasheva y col. son los siguientes:

15

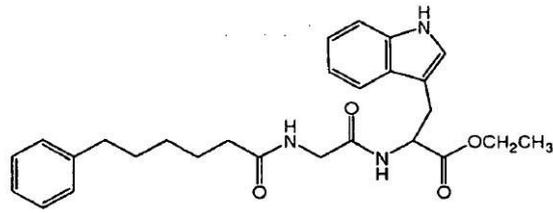


Compuesto R

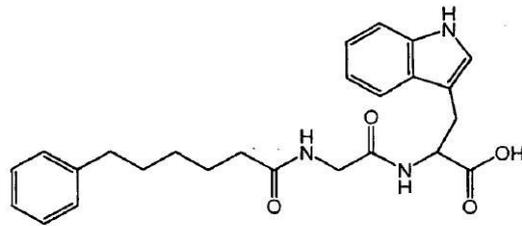


Compuesto U

20 y los siguientes compuestos se divulgaron como intermedios en la síntesis de los compuestos R y U:

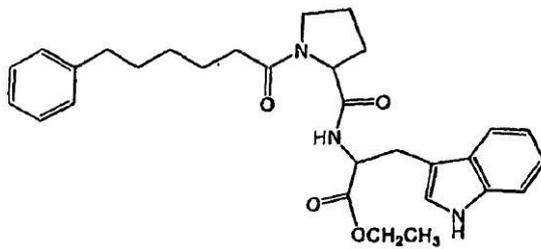


Compuesto S

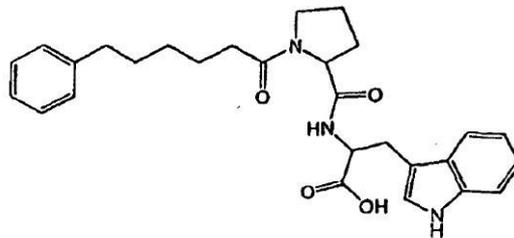


Compuesto T

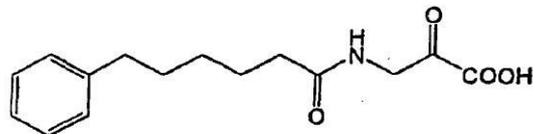
4



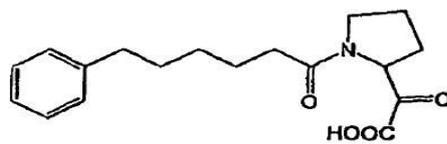
Compuesto V



Compuesto W



Compuesto Y



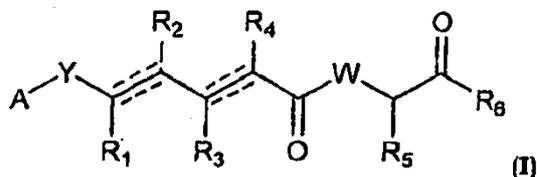
Compuesto Z

5 El cáncer es una causa principal de muerte en animales y en seres humanos. Se han realizado grandes esfuerzos que aún continúan con objeto de obtener un agente antitumoral activo y seguro para administrar a pacientes que padecen un cáncer. El problema que se ha de resolver mediante la presente invención es proporcionar compuestos que sean útiles en el tratamiento del cáncer.

Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula general I o sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos

5



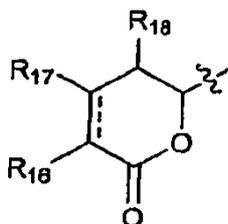
en la que Y se selecciona de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CP}_{\text{cy}}-$, y $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$;

10 cada R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

R_6 se selecciona de NR_8R_9 , y OR_{10} ;

15 A es



W se selecciona de O y NR_7 ;

20 R_7 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

25 R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

cada línea de puntos representa un enlace opcional, pero cuando existe un triple enlace entre los átomos de C a los que están unidos R_3 y R_4 , R_3 y R_4 están ausentes;

30 R_9 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, con la condición de que cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$ o $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ y existe un enlace sencillo o doble entre los átomos de C a los que R_3 y R_4 están unidos, R_9 es alqueniilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido; y

35 R_{16} , R_{17} y R_{18} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, OR_a , OCOR_a , OCOOR_a , NR_aR_b , NR_aCOR_b y NR_aC ($=\text{NR}_a$) NR_aR_b , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

cada R_a y R_b se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido.

40 En otro aspecto, la presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como medicamento.

En otro aspecto, la presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula I o una sal, tautómero o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo, para tratar el cáncer.

45

En un aspecto adicional, la presente invención también está dirigida al uso de compuestos de fórmula I, o sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento del cáncer o en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer. Otros aspectos de la invención son procedimientos de tratamiento y compuestos para usar en estos procedimientos. Por tanto, la presente invención proporciona además un procedimiento de tratar a cualquier mamífero, principalmente un ser humano, afectado por cáncer, que comprende administrar al individuo afectado una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

50

En un aspecto adicional más, la presente invención también está dirigida a un compuesto de fórmula I o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para su uso como agente anticanceroso.

- 5 En otro aspecto, la presente invención también está dirigida a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

- 10 La presente invención se refiere compuestos de fórmula general I como se ha definido anteriormente

En estos compuestos, los grupos pueden seleccionarse de acuerdo con la siguiente guía:

- 15 Los grupos alquilo pueden ser ramificados o no ramificados y tienen preferentemente de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alquilo tiene de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Son grupos alquilo incluso más preferidos los que tienen 1, 2, 3 o 4 átomos de carbono. Son grupos alquilo particularmente preferidos los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo, sec-butilo e isobutilo en los compuestos de la presente invención. Otra clase preferida de grupos alquilo tiene de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos de esta clase son heptilo, octilo y nonilo.

- 20 Lo grupos alqueno y alquilo preferidos en los compuestos de la presente invención pueden ser ramificados o no ramificados, tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferidas de grupos alqueno y alquino tiene de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Incluso se prefieren más los grupos alqueno y alquino que tengan 2, 3 o 4 átomos de carbono. Otra clase preferida de grupos alqueno y alquino tiene de 4 a aproximadamente 10 átomos de carbono, aún más preferentemente de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono.

- 25 Los inventores han definido grupos alqueno como un grupo alquilo que contiene uno o más dobles enlaces y uno o más triples enlaces, y grupos alqueno son los que tienen de 4 a aproximadamente 12 átomos de carbono. Una clase más preferida de grupos alqueno tiene de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono.

- 30 Los grupos arilo adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen compuestos de uno y de varios anillos, incluyendo compuestos de múltiples anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos condensados o separados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono en el anillo. Preferentemente, los grupos arilo contienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono en el anillo. Los grupos arilo especialmente preferidos incluyen fenilo sustituido o no sustituido, naftilo sustituido o no sustituido, bifenilo sustituido o no sustituido, fenantrilo sustituido o no sustituido y antrilo sustituido o no sustituido.

- 35 Los grupos heterocíclicos adecuados incluyen grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos que contienen de 1 a 3 anillos condensados o separados y de 5 a aproximadamente 18 átomos en el anillo. Preferentemente, grupos heteroaromáticos y heteroalíclicos contienen de 5 a aproximadamente 10 átomos en el anillo, lo más preferentemente 5, 6 o 7 átomos de anillo. Los grupos heteroaromáticos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, coumarinilo, incluyendo 8-coumarinilo, quinolilo incluyendo 8-quinolilo, isoquinolilo, piridilo, pirazinilo, pirazolilo, pirimidinilo, furilo, pirrolilo, tienilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, imidazolilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, piridazinilo, triazinilo, cinnolinilo, benciimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fupiridilo. Los grupos heteroalíclicos adecuados en los compuestos de la presente invención contienen uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S e incluyen, por ejemplo, pirrolidinilo, tetrahydrofuranoilo, dihydrofuranoilo, tetrahydrotienilo, tetrahydrotiopiranilo, piperidilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tioxanilo, piperazinilo, azetidínilo, oxetanilo, tietanilo, homopiperidilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepínilo, diazepínilo, tiazepínilo, 1, 2, 3, 6-tetrahydropiridilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-piranilo, 4H-piranilo, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditiolanilo, dihydropiranilo, dihydrotienilo, dihydrofuranoilo, pirazolidínilo, imidazolinilo, imidazolidínilo, 3-azabicyclo[3, 1, 0]hexilo, 3azabicyclo[4, 1, 0]heptilo, 3H-indolilo y quinolizínilo.

- 40 Los grupos mencionados anteriormente pueden estar sustituidos en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados, tales como OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N (COR')₂, NHSO₂R', NR'C (=NR')NR'R', CN, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista

anterior.

Los sustituyentes halógenos adecuados en los compuestos de la presente invención incluyen F, Cl, Br y I.

Los grupos protectores adecuados para OH son bien conocidos por el experto en la materia. Una revisión general de grupos protectores en química orgánica se proporciona en Wuts, PGM y Greene TW in Protecting Groups in Organic Synthesis, 4th Ed. Wiley-Interscience, y by Kocienski PJ in Protecting Groups, 3ª Ed. Georg Thieme Verlag. Estas referencias proporcionan secciones sobre grupos protectores para OH. Todas estas referencias se incorporan por referencia en su totalidad. Ejemplos de dichos OH protegidos incluyen éteres, éteres de sililo, ésteres, sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, carbonatos y carbamatos. En el caso de éteres del grupo protector para el OH pueden seleccionarse entre metilo, metoximetilo, metiltiommetilo, (fenildimetilsilil) metoximetilo, benciloximetilo, p-metoxibenciloximetilo, [(3, 4-dimetoxibencil) oximetilo], p-nitrobenciloximetilo, o-nitrobenciloximetilo, [(R) -1-(2nitrofenil) etoxi]metilo, (4-metoxifenoxi) metilo, guaiacolmetilo, [(p-fenilfenil) oximetilo], t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo, siloximetilo, 2-metoxietoximetilo, 2-cianoetoximetilo, bis (2-cloroetoxi) metilo, 2, 2, 2-tricloroetoximetilo, 2- (trimetilsilil) etoximetilo, mentoximetilo, o-bis (2-acetoxietoxi) metilo, tetrahidropirano, fluorotetrahidropirano, 3-bromotetrahidropirano, tetrahidrotiopirano, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropirano, 4-metoxitetrahidrotiopirano, S, S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopirano, 1-[(2-cloro-4-metil) fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo, 1- (2-fluorofenil) -4-metoxipiperidin-4-ilo, 1- (4-clorofenil) -4-metoxipiperidin-4-ilo, 1, 4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofuranilo, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7, 7a octahidro-7, 8, 8-trimetil-4, 7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1- (2-cloroetoxi) etilo, 2-hidroxietilo, 2-bromoetilo, 1-[2- (trimetilsilil) etoxi]etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 1-metil-1-fenoxietilo, 2, 2, 2-tricloroetilo, 1, 1-dianisil-2, 2, 2-tricloroetilo, 1, 1, 1, 3, 3, 3-hexafluoro-2-fenilisopropilo, 1- (2-cianoetoxi) etilo, 2-trimetilsililetilo, 2- (benciltio) etilo, 2- (fenilselenil) etilo, tbutilo, ciclohexilo, 1-metil-1'-ciclopropilmetilo, alilo, prenilo, cinnamilo, 2-fenalilo, propargilo, p-clorofenilo, pmetoxifenilo, p-nitrofenilo, 2, 4-dinitrofenilo, 2, 3, 5, 6-tetrafluoro-4- (trifluorometil) fenilo, bencilo, p-metoxibencilo, 3, 4-dimetoxibencilo, 2, 6-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, pentadienilnitrobencilo, pentadienilnitropiperonilo, halobencilo, 2, 6-diclorobencilo, 2, 4-diclorobencilo, 2, 6-difluorobencilo, p-cianobencilo, fluoruro de bencilo, 4-fluorosalcoxilbencilo, trimetilsililxililo, p-fenilbencilo, 2-fenil-2-propilo, p-acilaminobencilo, p-azidobencilo, 4-azido-3-clorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 4-trifluorometilbencilo, p- (metilsulfenil) bencilo, p-siletanilbencilo, 4-acetoxibencilo, 4- (2-trimetilsilil) etoximatobencilo, 2-naftilmetilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, 2-quinolinilmetilo, 6-metoxi-2- (4-metilfenil-4-quinolinametilo, 1-pirenilmetilo, difenilmetilo, 4-metoxidifenilmetilo, 4-fenildifenilmetilo, p, p'-dinitrobenzohidrido, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, tris (4-t-butilfenil) metilo, a-naftildifenilmetilo, pmetoxifenildifenilmetilo, di (p-metoxifenil) fenilmetilo, tri (p-metoxifenil) metilo, 4- (4'-bromofenacilo) fenildifenilmetilo, 4, 4', 4''-tris (4, 5-dicloroftalimidofenil) metilo, 4, 4', 4''-tris (levulinilo) oxifenil) metilo, 4, 4', 4''-tris (benzofenilo) oxifenil) metilo, 4, 4'-dimetoxi-3''-[N- (imidazolil) metil] tritilo, 4, 4'-dimetoxi-3''-[N- (imidazolil) etil] carbamilo] tritilo, bis (4-metoxifenil) -1-pirenilmetilo, 4- (17-tetrabenzo[a, c, g, i]fluorenil) metil -4, 4''-dimetoxitritilo, 5-antrilo, 9- (9-fenil) xantenilo, 9-feniltioxanilo, 9- (9-fenil-10-oxo) antrilo, 1, 3-benzoditiolan-2-ilo y 4, 5-bis (etoxicarbonil) -[1, 3]-dioxolan-2-ilo, S, S-dióxido de bencisotiazolilo. En el caso de éteres de sililo, el grupo protector para el OH puede seleccionarse entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilsopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis (t-butil) 1-pirenilmetoxisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxano-1-ilo y sililo fluoroso. En el caso de ésteres, el grupo protector para el OH puede seleccionarse de formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, tricloroacetamido, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, fenilacetato, difenilacetato, 3-fenilpropionato, propanoilo de tipo cadena bisfluorosa, 4-pentenoato, 4-oxopentenoato, 4, 4- (etilenoditio) pentenoato, 5[3-bis (4-metoxifenil) hidroximetilfenoxi]levulinato, pivaloato, 1-adamantoato, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2, 4, 6-trimetilbenzoato, 4-bromobenzoato, 2, 5-difluorobenzoato, p-nitrobenzoato, picolinato, nicotinato, 2- (azidometil) benzoato, 4-azidobutirato, (2-azidometil) fenilacetato, 2- [(trilitio) oximetil]benzoato, 2-[(4-metoxitritilio) oximetil]benzoato, 2-[[metil (trilitio) amino]metil]benzoato, 2-[[[4-metoxitritil] tio]metilamino]metil]benzoato, 2- (aliloxi) fenilacetato, 2- (preniloximetil) benzoato, 6- (levuliniloximetil) -3-metoxi-2-nitrobenzoato, 6 (levuliniloximetil) -3-metoxi-4-nitrobenzoato, 4-benciloxibutirato, 4-trialquilsililoxibutirato, 4-acetoxi-2, 2-dimetilbutirato, 2, 2-dimetil-4-pentenoato, 2-yodobenzoato, 4-nitro-4-metilpentenoato, o- (dibromometil) benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 4- (metiltiommetoxi) butirato, 2- (metiltiommetoximetil) benzoato, 2- (cloroacetoximetil) benzoato, 2[(2-cloroacetoxi) etil]benzoato, 2-[2- (benciloxi) etil]benzoato, 2-[2- (4-metoxibenciloxi) etil]benzoato, 2, 6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2, 6-dicloro-4- (1, 1, 3, 3-tetrametilbutil) fenoxiacetato, 2, 4-bis (1, 1-dimetilpropil) fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinato, (E) -2-metil-2-butenato, o- (metoxicarbonil) benzoato, α -naftoato, nitrato, N,N,N,N-tetrametilfosforodiamidato de alquilo y 2-clorobenzoato. En el caso de sulfonatos, sulfenatos y sulfinatos, el grupo protector para el OH puede seleccionarse de sulfato, alilsulfonato, metanosulfonato, bencilsulfonato, tosilato, 2-[(4-nitrofenil) etil] sulfonato, 2-trifluorometilbencenosulfonato, 4-monometoxitritilsulfenato, 2, 4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, 2, 2, 5, 5-tetrametilpirrolidin-3-ona-1-sulfonato, borato y dimetilfosfotiolilo. En el caso de carbonatos el grupo protector para el OH puede seleccionarse de carbonato de metilo, carbonato de metoximetilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo, carbonato de etilo, carbonato de bromoetilo, carbonato de 2 (metiltiommetoxi) etilo, carbonato de 2, 2, 2-tricloroetilo, carbonato de 1, 1-dimetil-2, 2, 2-tricloroetilo, carbonato de 2 (trimetilsilil) etilo, carbonato de 2-[dimetil (2-naftilmetil) silil]etilo, carbonato de 2- (fenilsulfonil) etilo, carbonato de 2 (trifenilfosfonio) etilo, cis-[4-[(metoxitritil) sulfenil]oxi]tetrahidrofurano-3-il]oxicarbonato, carbonato de isobutilo, carbonato de t-butilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de cinnamilo, carbonato de propargilo, carbonato de p-clorofenilo, carbonato de p-

nitrofenilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, carbonato de 6-bromo-7hidroxicoumarin-4-ilmetilo, carbonato de bencilo, carbonato de o-nitrobencilo, carbonato de p-nitrobencilo, carbonato de p-metoxibencilo, carbonato de 3, 4-dimetoxibencilo, carbonato de antraquinon-2-ilmetilo, carbonato 2-dansiletilo, carbonato de 2- (4-nitrofenil) etilo, carbonato de 2- (2, 4-dinitrofenil) etilo, carbonato de 2- (2-nitrofenil) propilo, 2- (3, 4metilenodioxo-6-nitrofenil) propilcarbonato de alquilo, carbonato de 2-ciano-1-feniletilo, carbonato de 2- (2-piridil) amino-1-feniletilo, carbonato de 2-[N-metil-N- (2-piridil)]amino-1-feniletilo, carbonato de fenacilo, carbonato de 3', 5'dimetoxibenzoína, ditiocarbonato de metilo y tiocarbonato de S-bencilo. Y en el caso de los carbamatos, el grupo protector para el OH puede seleccionarse de dimetiltiocarbamato, N-fenilcarbamato, N-metil-N- (onitrofenil) carbamato. La mención de estos grupos no debe interpretarse como una limitación al alcance de la invención, puesto que se han mencionado como una mera ilustración de grupos protectores para OH, además los expertos en la técnica pueden conocer los grupos protectores adicionales que tienen dicha función y debe entenderse que también están abarcados por la presente invención.

La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato, hidrato farmacéuticamente aceptable que, después de la administración al paciente es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como se ha descrito en el presente documento.

Sin embargo, debe apreciarse que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también quedan dentro del alcance de la invención, puesto que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales y profármacos puede realizarse mediante procedimientos conocidos en la técnica..

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en el presente documento se sintetizan a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. Generalmente, dichas sales se preparan, por ejemplo, mediante la reacción del ácido libre o las formas básicas de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuados en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales minerales de adición de ácidos, tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales orgánicas de adición de ácidos, tales como, por ejemplo, acetato, trifluoroacetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. . Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales orgánicas, tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio y amonio, y sales alcalinas orgánicas, tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N, N-dialquilenotanolamina, trietanolamina y sales de aminoácidos básicos.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina, así como compuestos libres o como solvatos (por ejemplo, hidratos) y se pretende que ambas formas cristalinas estén dentro del alcance de la presente invención. Los procedimientos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Cualquier compuesto que sea un profármaco de un compuesto de fórmula I no entra dentro del alcance y el espíritu de la invención. El término "profármaco" como se usa en la presente solicitud se define en el presente documento como un compuesto químico que ha sufrido una derivación química, tal como sustitución o adición de un grupo químico adicional para cambiar (para uso farmacéutico) cualquiera de sus propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad o biodisponibilidad, por ejemplo derivados de éster y éter de un compuesto activo que da el compuesto activo per se tras la administración a un sujeto. Ejemplos de procedimientos bien conocidos de producir un profármaco de un compuesto de acción dado son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden encontrar en Krogsgaard-Larsen y col., Textbook of Drugdesign y Discovery, Taylor & Francis (Abril 2002).

Se pretende que cualquier compuesto mencionado en el presente documento represente dicho compuesto específico, así como ciertas variaciones o formas. En particular, compuestos mencionados en el presente documento pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existen en diferentes formas enantioméricas. Todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos mencionados en el presente documento y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención. Por lo tanto, cualquier compuesto dado mencionado en el presente documento se pretende que represente uno cualquiera de un racemato, una o más formas enantioméricas, una o más formas diastereoméricas, una o más formas atropisoméricas y mezclas de las mismas. En particular, los compuestos de la presente invención representados por la fórmula I descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros que dependen de su asimetría o diaestereoisómeros. También es posible estereoisomerismo entorno al doble enlace, por lo tanto, en algunos casos, la molécula puede existir como isómero (E) o isómero (Z) . Si la molécula contiene muchos dobles enlaces, cada doble enlace tendrá su propio estereoisomerismo, que podría ser igual o diferente que el estereoisomerismo de los otros dobles enlaces de la molécula. Los isómeros simples y mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

Además, compuestos mencionados en el presente documento pueden existir como isómeros geométricos (es decir, isómeros cis y trans), como tautómeros o como atropisómeros. Específicamente, el término tautómero se refiere a uno dos o más isómeros estructurales de un compuesto, que existen en equilibrio y se convierten fácilmente a una forma isomérica a otra. Son pares tautoméricos habituales amina-imina, amida-imida, ceto-enol, lactama-lactima, etc. Además, cualquier compuesto mencionado en el presente documento se pretende que represente hidratos,

solvatos y polimorfos, y mezclas de los mismos, cuando dichas formas existen en el medio. Además, compuestos mencionados en el presente documento pueden existir en formas marcadas isotópicamente. Todos los isómeros geométricos, tautómeros, atropisómeros, hidratos, solvatos, polimorfos y formas isotópicamente marcadas de los compuestos mencionados en el presente documento, y mezclas de los mismos, se consideran dentro del alcance de la presente invención.

Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las expresiones cuantitativas que se facilitan en el presente documento no se califican con el término "aproximadamente". Se entiende que se use el término "aproximadamente" de forma explícita o no, se pretende que cada cantidad proporcionada en el presente documento haga referencia al valor real dado y también se pretende que haga referencia a la aproximación de dicho valor dado que se deduciría razonablemente basándose en la experiencia en la técnica, incluidos equivalentes y aproximaciones debido a las condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado.

En los compuestos de fórmula general I, Y particularmente preferido es $-CHR_{ay}$, $-CR_{ay}=CR_{by}$, y $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}$, en los que R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} son como se ha definido anteriormente.

R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} particularmente preferidos son hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} más preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido y butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y sec-butilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos de dichos grupos son OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , $COalquilo$, CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Hidrógeno y metilo son los grupos R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} más preferidos. Específicamente, cuando Y es $-CHR_{ay}$, R_{ay} particularmente preferido es metilo, cuando Y es $-CR_{ay}=CR_{by}$ R_{ay} particularmente preferido es hidrógeno y R_{by} particularmente preferido es metilo y cuando Y es $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}$ R_{ay} particularmente preferido es hidrógeno o metilo, R_{by} particularmente preferido es hidrógeno y R_{cy} particularmente preferido es metilo.

R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 más preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido y butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y sec-butilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos de dichos grupos son OR' , $=O$, SR' , SOR' , SO_2R' , NO_2 , NHR' , $NR'R'$, $=N-R'$, $NHCOR'$, $N(COR')_2$, $NHSO_2R'$, $NR'C(=NR')NR'R'$, CN , COR' , $COOR'$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$, OH protegido, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , $COalquilo$, CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $NHC(=NH)NH_2$, $CONH_2$, $COOH$, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Los grupos R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , y R_5 más preferidos son hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butilo y bencilo. Específicamente, R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 particularmente preferidos son hidrógeno. Y R_5 particularmente preferido es metilo, isopropilo y terc-butilo.

W particularmente preferido es NR_7 , en la que R_7 es como se ha definido anteriormente.

R_6 particularmente preferido es NR_8R_9 y OR_{10} en la que R_8 , R_9 , y R_{10} son como se ha definido anteriormente, y R_6 todavía más preferido es NR_8R_9 .

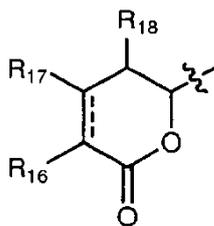
R_7 y R_8 particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_7 y R_8 más preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; e incluso más preferidos son hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Hidrógeno es el más preferido.

En otra realización, se prefiere particularmente que R_7 y R_5 con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos formen un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. A este respecto, el grupo heterocíclico preferido es un grupo heteroalíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o

S, más preferentemente un átomo de N y que tiene de 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, lo más preferentemente 5, 6 o 7 átomos de anillo. Un grupo pirrolidinilo es el más preferido.

5 Particularmente preferido es la presencia de uno o más enlaces adicionales en los lugares indicados con una línea de puntos. Lo más preferido es la presencia de uno o más enlaces adicionales entre los átomos de C al que están unidos R_1 y R_2 y la presencia de uno o dos enlaces adicionales entre los átomos de C al que están unidos R_3 y R_4 . Además, la estereoquímica de cada doble enlace puede existir como (E) o (Z). Los isómeros simples y mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

10 En los compuestos en los que A es



15 Cuando Y es a) $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}\text{-CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, o $-\text{CHR}_{\text{ay}}\text{-C}\equiv\text{C}-$; o b) $-\text{CHR}_{\text{ay}}\text{-CHR}_{\text{by}}\text{-CHR}_{\text{cy}}-$ o $-\text{CHR}_{\text{ay}}\text{-CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, y existe un enlace triple entre los átomos de C a los que R_3 y R_4 están unidos, R_9 particularmente preferido es hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alquenilo $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido. Más preferentemente es hidrógeno, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido y alqueno $\text{C}_4\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido. El alquilo sustituido preferido, alqueno sustituido, alquino sustituido y alqueno sustituido pueden presentar no solo uno sino dos o más sustituyentes. Grupos alquilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son heptilo, octilo y nonilo. Por otro lado, grupos alqueno más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueno más preferidos son octa-1, 6-dieno, octa-1, 5-dieno, octa-1, 4-dieno, octa-1, 3-dieno, nona-1, 7-dieno, nona-1, 6-dieno, nona-1, 5-dieno, nona-1, 4-dieno, nona-1, 3-dieno, hepta-1, 5-dieno, hepta-1, 4-dieno, hepta-1, 3-dieno. Por otro lado, grupos alquino más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquino más preferidos son Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, y hept-1-inilo. Por otro lado, grupos alqueno más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueno más preferidos son oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, y hept-1-en-3-inilo. Sustituyentes preferidos de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueno son OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N-R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C} (= \text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , COalquilo , CO_2H , alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes más preferidos para los grupos alqueno, alquino y alqueno mencionados anteriormente son halógeno, OR' , $=\text{O}$, OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, y OH protegido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alqueno $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido, alquino $\text{C}_2\text{-C}_{12}$ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes todavía más preferidos para estos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueno son halógeno, OR' , $=\text{O}$, OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, y OH protegido en el que el grupo protector en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilsopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmethylsililo, di-t-butilmethylsililo, bis (t-butil) -1-pirenilmethylsililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimethylsililo, (2hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmethylsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2 (trifenilmethyl) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$ sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl , OH , $=\text{O}$, OCONH_2 , OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilsopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmethylsililo, di-t-butilmethylsililo, bis (tbutil) -1-pirenilmethylsililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimethylsililo, (2-hidroxistiril)

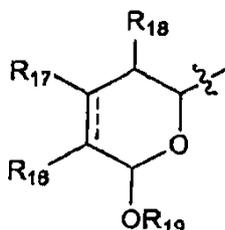
diisopropilsililo, tbutilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo, alqueniilo, alquinilo y alqueninilo.

5 Cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}$ o $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}$ y existe un enlace sencillo o doble entre los átomos de C al que están unidos R_3 y R_4 , R_9 es alqueninilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido. El alqueniilo sustituido preferido puede presentar no solo uno sino dos o más sustituyentes. Grupos alquinilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueniilo más preferidos son oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, y hept-1-en-3-inilo. Sustituyentes preferidos de dichos grupos alqueniilo son OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(=\text{NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , COalquilo , CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes más preferidos para los grupos alqueniilo, alquinilo y alqueninilo mencionados anteriormente son halógeno, OR' , $=\text{O}$, OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, y OH protegido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes todavía más preferidos para estos grupos alqueniilo son halógeno, OR' , $=\text{O}$, OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, y OH protegido en el que grupo protector para el OH se selecciona preferentemente de entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis (t-butil) 1-pirenilmetoxisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxane-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona, más preferentemente, de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Cl , OH , $=\text{O}$, OCONH_2 , OCONHfenilo y OH protegido en el que grupo protector para el OH se selecciona preferentemente de entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo, di-t-butilmetilsililo, bis (t-butil) 1-pirenilmetoxisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmetoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxane-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alqueniilo.

R_{16} particularmente preferidos es hidrógeno, OR_a y OCOR_a , en el que R_a se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_a particularmente preferido es hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; e incluso más preferido es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Los R_{16} más preferidos son hidrógeno, OH y metoxi.

R_{17} y R_{18} particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_{17} y R_{18} más preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido, e incluso más preferidos son hidrógeno.

45 Los compuestos en los que A es



ya no entran dentro del ámbito de la presente invención. Para estos, R_9 particularmente preferido es hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueniilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido, y, más preferentemente, es hidrógeno, alqueniilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alqueniilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido. El alquilo sustituido preferido, alqueniilo sustituido, alquinilo sustituido y alqueninilo sustituido pueden presentar no solo uno sino dos o más sustituyentes. Grupos alquilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son heptilo, octilo y nonilo. Por otro lado, grupos alqueniilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueniilo más preferidos son octa-1, 6-dienilo, octa-1, 5-dienilo, octa-1, 4-dienilo, octa-1, 3-dienilo, nona-1, 7-

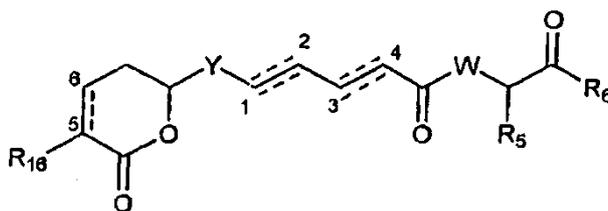
dienilo, nona-1, 6-dienilo, nona-1, 5-dienilo, nona-1, 4-dienilo, nona-1, 3-dienilo, hepta-1, 5-dienilo, hepta-1, 4-dienilo, hepta-1, 3-dienilo. Por otro lado, grupos alquinilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquinilo más preferidos son Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, y hept-1-inilo. Por otro lado, grupos alquinilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueninilo más preferidos son oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, y hept-1-en-3-inilo. Sustituyentes preferidos de dichos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alqueninilo son OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N (COR')₂, NHSO₂R', NR'C (=NR')NR'R', CN, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes más preferidos para los grupos alquenilo, alquinilo y alqueninilo mencionados anteriormente son halógeno, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', y OH protegido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquenilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquinilo C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes todavía más preferidos para estos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alqueninilo son halógeno, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', y OH protegido en el que el grupo protector en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilsopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (t-butil) -1-pirenilmtoxilisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2 (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dietilsopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (tbutil) -1-pirenilmtoxilisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxiestiril) diisopropilsililo, tbutilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alqueninilo.

R₁₆ particularmente preferidos es hidrógeno, OR_a y OCOR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R_a particularmente preferido es hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; e incluso más preferido es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Los R₁₆ más preferidos son hidrógeno, OH y metoxi.

R₁₇ y R₁₈ particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido y R₁₉ particularmente preferido es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido y COR_a, en el que R_a es un alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R₁₇ y R₁₈ más preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y R₁₉ más preferido es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y COR_a, en el que R_a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. R_a particularmente preferido es metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. R₁₇, R₁₈ y R₁₉ incluso más preferido son hidrógeno;

Particularmente preferido es la presencia de uno o más enlaces adicionales en los lugares indicados con una línea de puntos. Lo más preferido es la presencia de uno o más enlaces adicionales entre los átomos de C al que están unidos R₁ y R₂ y la presencia de uno o dos enlaces adicionales entre los átomos de C al que están unidos R₃ y R₄. Además, la estereoquímica de cada doble enlace puede existir como (E) o (Z). Los isómeros simples y mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

Más particularmente, compuestos preferidos de fórmula general I son los que también tienen la fórmula general IA o sales, tautómeros o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos.



(IA)

- en la que Y se selecciona de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}=\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ y $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}=\text{C}-$;
- 5 cada R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;
- R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;
- R_6 se selecciona de NR_8R_9 , y OR_{10} ;
- W se selecciona de O y NR_7 ;
- 10 R_7 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;
- 15 cada uno de R_8 y R_9 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido, con la condición de que cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$ o $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ y existe un enlace sencillo o doble entre C_3 y C_4 , R_9 es alquenilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido;
- R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;
- 20 R_{16} se selecciona de forma independiente de hidrógeno, OR_a , OCOR_a , OCOR_a , NR_aR_b , NR_aCOR_b y $\text{NR}_a\text{C}(\text{=NR}_a)\text{NR}_b$, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido; y
- 25 cada R_a y R_b se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y
- cada línea de puntos representa un enlace adicional opcional.

En los compuestos de fórmula general IA, Y particularmente preferido es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, y $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, en los que R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} son como se ha definido anteriormente.

- 30 R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} particularmente preferidos son hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_{ay} , R_{by} y R_{cy} más preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido y butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y sec-butilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos de dichos grupos son OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(\text{=NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , COalquilo , CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH , SCH_3 , SH , NH_2 , $\text{NHC}(\text{=NH})\text{NH}_2$, CONH_2 , COOH , fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Hidrógeno y metilo son los grupos R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} más preferidos. Específicamente, cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, R_{ay} particularmente preferido es metilo, cuando Y es $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, R_{ay} particularmente preferido es hidrógeno y R_{by} particularmente preferido es metilo y cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$, R_{ay} particularmente preferido es hidrógeno o metilo, R_{by} particularmente preferido es hidrógeno y R_{cy} particularmente preferido es metilo.
- 40
- 45
- 50 R_5 particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_5 más preferido es hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido y butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y sec-butilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos de dichos grupos son OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(\text{=NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH ,
- 55

NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC (=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Los grupos R₅ más preferidos son hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butilo y bencilo, e incluso más preferidos son metilo, isopropilo y terc-butilo.

W particularmente preferido es NR₇, en la que R₇ es como se ha definido anteriormente.

R₆ particularmente preferido es NR₈R₉, en la que R₈ y R₉ son como se ha definido anteriormente.

R₇ y R₈ particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R₇ y R₈ más preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; e incluso más preferidos son hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Hidrógeno es el más preferido.

En otra realización, se prefiere particularmente que R₇ y R₅ con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos formen un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. A este respecto, el grupo heterocíclico preferido es un grupo heteroalíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S, más preferentemente un átomo de N y que tiene de 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, lo más preferentemente 5, 6 o 7 átomos de anillo. Un grupo pirrolidinilo es el más preferido.

Cuando Y es a) -CHR_{ay}-, -CHR_{ay}-CHR_{by}-, -CR_{ay}=CR_{by}-, -C≡C-, o -CHR_{ay}-OC-; o b) -CHR_{ay}-CHR_{by}-CHR_{cy}- o -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}- y existe un enlace triple entre C₃ y C₄, R₉ particularmente preferido es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alqueno C₄-C₁₂ sustituido o no sustituido. Más preferentemente es hidrógeno, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alqueno C₄-C₁₂ sustituido o no sustituido. El alquilo sustituido preferido, alqueno sustituido, alquino sustituido y alqueno sustituido pueden presentar no solo uno sino dos o más sustituyentes. Grupos alquilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son heptilo, octilo y nonilo. Por otro lado, grupos alqueno más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueno más preferidos son octa-1, 6-dieno, octa-1, 5-dieno, octa-1, 4-dieno, octa-1, 3-dieno, nona-1, 7-dieno, nona-1, 6-dieno, nona-1, 5-dieno, nona-1, 4-dieno, nona-1, 3-dieno, hepta-1, 5-dieno, hepta-1, 4-dieno, hepta-1, 3-dieno. Por otro lado, grupos alquino más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquino más preferidos son Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, y hept-1-inilo. Por otro lado, grupos alqueno más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueno más preferidos son oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, y hept-1-en-3-inilo. Sustituyentes preferidos de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueno son OR', =O, SR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N (COR')₂, NHSO₂R', NR'C (=NR')NR'R', CN, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes más preferidos para los grupos alqueno, alquino y alqueno mencionados anteriormente son halógeno, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', y OH protegido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes todavía más preferidos para estos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueno son halógeno, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', y OH protegido en el que el grupo protector en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xilsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (t-butil) -1-pirenilmtoxilsililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2 (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xilsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (tbutil) -1-pirenilmtoxilsililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxistiril) diisopropilsililo, tbutilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-

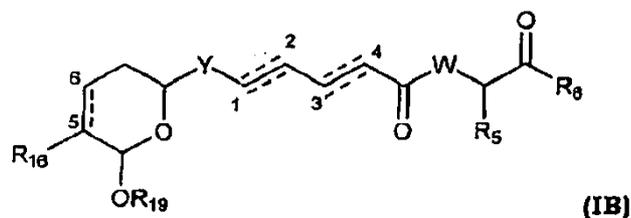
tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alqueninilo.

5 Cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}$ o $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}$ y existe un enlace sencillo o doble entre C_3 y C_4 , R_9 es alqueninilo C_4-C_{12} sustituido o no sustituido. El alquenilo sustituido preferido puede presentar no solo uno sino dos o más sustituyentes. Grupos alquinilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueninilo más preferidos son oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, y hept-1-en-3-inilo. Sustituyentes preferidos de dichos grupos alqueninilo son OR' , $=\text{O}$, SR' , SOR' , $\text{SO}_2\text{R}'$, NO_2 , NHR' , $\text{NR}'\text{R}'$, $=\text{N}-\text{R}'$, NHCOR' , $\text{N}(\text{COR}')_2$, $\text{NHSO}_2\text{R}'$, $\text{NR}'\text{C}(\text{=NR}')\text{NR}'\text{R}'$, CN , COR' , COOR' , OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, OH protegido, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH , NO_2 , NH_2 , SH , CN , halógeno, COH , COalquilo , CO_2H , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes más preferidos para los grupos alquenilo, alquinilo y alqueninilo mencionados anteriormente son halógeno, OR' , $=\text{O}$, OCOR' , OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, y OH protegido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes todavía más preferidos para estos grupos alqueninilo son halógeno, OR' , $=\text{O}$, OCONHR' , $\text{OCONR}'\text{R}'$, CONHR' , $\text{CONR}'\text{R}'$, y OH protegido en el que el grupo protector en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (t-butil) -1-pirenilmetoxisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2 (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo C_1-C_6 sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl , OH , $=\text{O}$, OCONH_2 , OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (tbutil) -1-pirenilmetoxisililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxiestiril) diisopropilsililo, tbutilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alqueninilo.

R_{16} particularmente preferidos es hidrógeno, OR_a y OCOR_a , en el que R_a se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido. R_a particularmente preferido es hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido; e incluso más preferido es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Los R_{16} más preferidos son hidrógeno, OH y metoxi.

Particularmente preferido es la presencia de uno o más enlaces adicionales en los lugares indicados con una línea de puntos. Lo más preferido es la presencia de un enlace adicional entre C_1 y C_2 , y/o la presencia de uno o dos enlaces adicionales entre C_3 y C_4 , y/o la presencia de un enlace adicional entre C_5 y C_6 . Además, la estereoquímica de cada doble enlace puede existir como (E) o (Z). Los isómeros simples y mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

Un grupo de compuestos que ya no están de acuerdo con la presente invención son los que tienen la fórmula general IB o sales, tautómeros, profármacos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de los mismos



en la que Y se selecciona de $-\text{CHR}_{\text{ay}}$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}$, y $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$
 55 cada R_{ay} , R_{by} , y R_{cy} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;
 R_5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquinilo C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;
 R_6 se selecciona de NR_8R_9 , y OR_{10} ;

W se selecciona de O y NR₇;

R₇ se selecciona de hidrógeno, COR_a, COOR_a, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, o R₇ y R₅ junto con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

5 cada R₈ y R₉ se selecciona de forma independiente de hidrógeno, COR_a, COOR_a, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₄-C₁₂ sustituido o no sustituido;

R₁₀ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido;

10 R₁₆ se selecciona de forma independiente de hidrógeno, OR_a, OCOR_a, OCOOR_a, NR_aR_b, NR_aCOR_b y NR_aC (=NR_a)NR_aR_b, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido;

R₁₉ se selecciona de hidrógeno, COR_a, COOR_a, CONR_aR_b, S (O)R_a, SO₂R_a, P (O) (R_a)OR_b, SiR_aR_bR_c, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido; y

15 cada R_a, R_b y R_c se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; y

cada línea de puntos representa un enlace adicional opcional.

20 En los compuestos de fórmula general **IB**, Y particularmente preferido es -CHR_{ay}-, -CR_{ay}=CR_{by}-, y -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}-, en los que R_{ay}, R_{by}, y R_{cy} son como se ha definido anteriormente.

R_{ay}, R_{by} y R_{cy} particularmente preferidos son hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R_{ay}, R_{by} y R_{cy} más

25 preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido y butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y sec-butilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos de dichos grupos son OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂,

NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N (COR')₂, NHSO₂R', NR'C (=NR')NR'R', CN, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido o grupo heterocíclico

30 sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los

35 sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC (=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Hidrógeno y metilo son los grupos R_{ay}, R_{by}, y R_{cy} más

preferidos. Específicamente, cuando Y es -CHR_{ay}-, R_{ay} particularmente preferido es metilo, cuando Y es -CR_{ay}=CR_{by}-

40 R_{ay} particularmente preferido es hidrógeno y R_{by} particularmente preferido es metilo y cuando Y es -CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}- R_{ay} particularmente preferido es hidrógeno o metilo, R_{by} particularmente preferido es hidrógeno y R_{cy} particularmente preferido es metilo.

R₅ particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R₅ más preferido es hidrógeno

45 y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, e incluso más preferido es hidrógeno, metilo sustituido o no sustituido, etilo sustituido o no sustituido, propilo sustituido o no sustituido, isopropilo sustituido o no sustituido y butilo sustituido o no sustituido, terc-butilo sustituido o no sustituido, isobutilo sustituido o no sustituido y sec-butilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes preferidos de dichos grupos son OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R',

NHCOR', N (COR')₂, NHSO₂R', NR'C (=NR')NR'R', CN, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los

50 sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC (=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Los grupos R₅ más preferidos son hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butilo y bencilo, e incluso más preferidos son metilo, isopropilo y terc-butilo.

55 pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes todavía más preferidos de los grupos anteriores son OH, SCH₃, SH, NH₂, NHC (=NH)NH₂, CONH₂, COOH, fenilo, p-, m- o o-hidroxifenilo, indolilo, incluyendo 1-, 2- y 3-indolilo, e imidazolilo, incluyendo 4- y 5-imidazolilo. Los grupos R₅ más preferidos son hidrógeno, metilo, isopropilo, terc-butilo y bencilo, e incluso más preferidos son metilo, isopropilo y terc-butilo.

60 W particularmente preferido es NR₇, en la que R₇ es como se ha definido anteriormente.

R₆ particularmente preferido es NR₈R₉, en la que R₈ y R₉ son como se ha definido anteriormente.

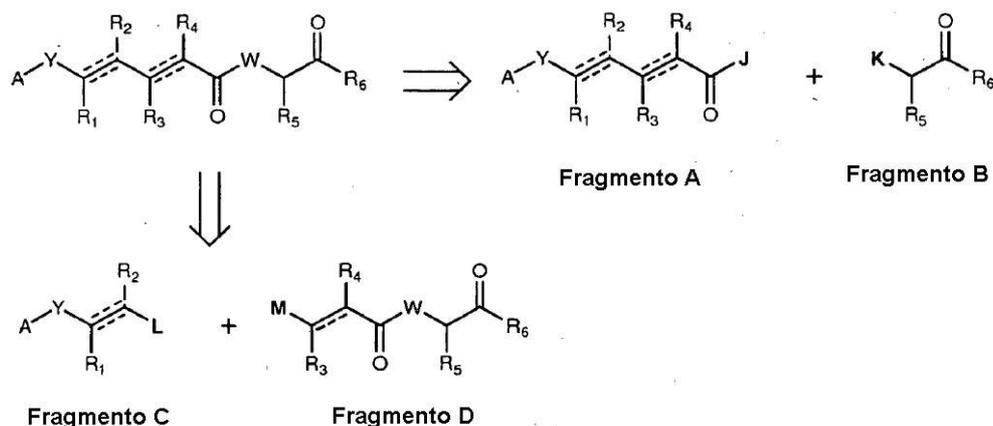
R₇ y R₈ particularmente preferidos son hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R₇ y R₈ más preferidos

65 son hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; e incluso más preferidos son hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Hidrógeno es el más preferido.

- En otra realización, se prefiere particularmente que R₇ y R₅ con el átomo de N y átomo de C correspondientes a los que están unidos formen un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. A este respecto, el grupo heterocíclico preferido es un grupo heteroalíclico que contiene uno, dos o tres heteroátomos seleccionados de átomos de N, O o S, más preferentemente un átomo de N y que tiene de 5 a aproximadamente 10 átomos de anillo, lo más preferentemente 5, 6 o 7 átomos de anillo. Un grupo pirrolidinilo es el más preferido.
- R₉ particularmente preferido es hidrógeno, COR_a, COOR_a, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueninilo C₄-C₁₂ sustituido o no sustituido, y, más preferentemente, es hidrógeno, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y alqueninilo C₄-C₁₂ sustituido o no sustituido. El alquilo sustituido preferido, alqueno sustituido, alquino sustituido y alqueninilo sustituido pueden presentar no solo uno sino dos o más sustituyentes. Grupos alquilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquilo más preferidos son heptilo, octilo y nonilo. Por otro lado, grupos alqueno más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueno más preferidos son octa-1, 6-dieno, octa-1, 5-dieno, octa-1, 4-dieno, octa-1, 3-dieno, nona-1, 7-dieno, nona-1, 6-dieno, nona-1, 5-dieno, nona-1, 4-dieno, nona-1, 3-dieno, hepta-1, 5-dieno, hepta-1, 4-dieno, hepta-1, 3-dieno. Por otro lado, grupos alquino más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alquino más preferidos son Oct-7-inilo, oct-6-inilo, oct-5-inilo, oct-4-inilo, oct-3-inilo, oct-2-inilo, oct-1-inilo, non-8-inilo, non-7-inilo, non-6-inilo, non-5-inilo, non-4-inilo, non-3-inilo, non-2-inilo, non-1-inilo, hept-6-inilo, hept-5-inilo, hept-4-inilo, hept-3-inilo, hept-2-inilo, y hept-1-inilo. Por otro lado, grupos alqueninilo más preferidos son los que tienen de 6 a aproximadamente 10 átomos de carbono; e incluso más preferentemente 7, 8 o 9 átomos de carbono. Los grupos alqueninilo más preferidos son oct-1-en-7-inilo, oct-1-en-6-inilo, oct-1-en-5-inilo, oct-1-en-4-inilo, oct-1-en-3-inilo, non-1-en-8-inilo, non-1-en-7-inilo, non-1-en-6-inilo, non-1-en-5-inilo, non-1-en-4-inilo, non-1-en-3-inilo, hept-1-en-6-inilo, hept-1-en-5-inilo, hept-1-en-4-inilo, y hept-1-en-3-inilo. Sustituyentes preferidos de dichos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueninilo son OR', =O, SR', SOR', SO₂R', NO₂, NHR', NR'R', =N-R', NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R', NR'C (-NR')NR'R', CN, halógeno, COR', COOR', OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', OH protegido, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, grupo heterocíclico sustituido o no sustituido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente entre el grupo que consiste en hidrógeno, OH, NO₂, NH₂, SH, CN, halógeno, COH, COalquilo, CO₂H, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido. Cuando dichos grupos están ellos mismos sustituidos, los sustituyentes pueden elegirse entre la lista anterior. Sustituyentes más preferidos para los grupos alqueno, alquino y alqueninilo mencionados anteriormente son halógeno, OR', =O, OCOR', OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', y OH protegido, en los que cada uno de los grupos R' se selecciona preferentemente de hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, alqueno C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido, alquino C₂-C₁₂ sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido. Sustituyentes todavía más preferidos para estos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueninilo son halógeno, OR', =O, OCONHR', OCONR'R', CONHR', CONR'R', y OH protegido en el que el grupo protector en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (t-butil) -1-pirenilmtoxilsililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2hidroxistiril) diisopropilsililo, t-butilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2 (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, y en el que cada uno de los grupos R' se selecciona más preferentemente entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sin sustituir y arilo sustituido o sin sustituir. Cl, OH, =O, OCONH₂, OCONHFenilo y OH protegido, en el que el grupo protector para el OH se selecciona preferentemente entre trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, dimetilisopropilsililo, dietilisopropilsililo, dimetilhexilsililo, 2-norbornildimetilsililo, t-butildimetilsililo, t-butildifenilsililo, tribencilsililo, tri-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetsililo, di-t-butilmetsililo, bis (tbutil) -1-pirenilmtoxilsililo, tris (trimetilsilil) sililo, (2-hidroxistiril) dimetilsililo, (2-hidroxiestiril) diisopropilsililo, tbutilmtoxifenilsililo, t-butoxidifenilsililo, 1, 1, 3, 3-tetraisopropil-3-[2- (trifenilmetoxi) etoxi]disiloxan-1-ilo y sililo fluoroso, son los sustituyentes más preferidos para estos grupos alquilo, alqueno, alquino y alqueninilo.
- R₁₆ particularmente preferidos es hidrógeno, OR_a y OCOR_a, en el que R_a se selecciona de hidrógeno y alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R_a particularmente preferido es hidrógeno y alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido; e incluso más preferido es hidrógeno, metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. Los R₁₆ más preferidos son hidrógeno, OH y metoxi.
- R₁₉ particularmente preferido es hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido y COR_a, en la que R_a es un alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido. R₁₉ más preferido es hidrógeno, alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido y COR_a, en la que R_a es un alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido. R_a particularmente preferido es metilo, etilo, propilo, isopropilo y butilo, incluyendo terc-butilo. R₁₉ todavía más preferido es hidrógeno.
- Particularmente preferido es la presencia de uno o más enlaces adicionales en los lugares indicados con una línea de puntos. Lo más preferido es la presencia de un enlace adicional entre C₁ y C₂, y/o la presencia de uno o dos

enlaces adicionales entre C₃ y C₄, y/o la presencia de un enlace adicional entre C₅ y C₆. Además, la estereoquímica de cada doble enlace puede existir como (E) o (Z). Los isómeros simples y mezclas de isómeros entran dentro del alcance de la presente invención.

- 5 Los compuestos de la invención se pueden obtener mediante síntesis uniendo diferentes fragmentos como se indica en el Esquema A.



- 10 en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, Y y W son los grupos deseados o un grupo protector adecuado según se necesite, y J, K, L, y M son grupos de reacción o salientes adecuados.

Los compuestos de la invención se pueden obtener mediante cualquiera de las estrategias siguientes.

- 15 1) Los fragmentos A y B se pueden acoplar siguiendo procedimientos estándar en química orgánica (es decir, Bodanszky M y Bodanszky A, *The Practice of Peptide Synthesis*, Springer-Verlag, 1993).

- 20 2) Los fragmentos C y D se pueden acoplar siguiendo procedimientos estándar en química organometálica (es decir, R.B. Crabtree, *"The Organometallic Chemistry of the Transition Metals"*, 2nd Ed., Wiley, Nueva York, 1994).

- Los fragmentos A, B, C y D se pueden preparar de forma independiente siguiendo procedimientos estándar en la síntesis orgánica.

- 25 La desprotección de los grupos protectores puede conseguirse de acuerdo procedimientos conocidos en la síntesis orgánica (Greene y Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª ed., Wiley-Interscience; Burke y Danheiser, *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*, Wiley; Pla D y col., *J. Org. Chem.* 2005, 70, 8231).

- 30 Cuando sea necesario, pueden usarse grupos protectores adecuados en los sustituyentes para asegurar que los grupos reactivos no se vean afectados. Puede diseñarse la síntesis para que emplee compuestos precursores que pueden convertirse en un sustituyente deseado en la etapa adecuada. Puede introducirse o retirarse una saturación o insaturación en la estructura del anillo como parte de la síntesis. Los materiales y reactivos de partida pueden modificarse como se desee para asegurar la síntesis del compuesto pretendido. Además, también pueden sintetizarse análogos a partir del compuesto obtenido mediante procedimientos habituales en química orgánica sintética conocidos por un experto en la materia.

- 35 Las rutas sintéticas modificadas anteriormente pueden modificarse según se desee para dar compuestos estereoespecíficos así como mezclas de estereoisómeros. Es posible sintetizar estereoisómeros específicos o mezclas específicas mediante diversos procedimientos, incluyendo el uso de reactivos estereoespecíficos mediante la introducción de centros quirales en los compuestos durante la síntesis. Es posible introducir uno o más estereocentros durante la síntesis y también invertir los estereocentros existentes. Además, es posible separar estereoisómeros una vez que el compuesto se ha sintetizado mediante técnicas de resolución convencionales conocidas para el lector experto.

- 45 Una característica importante de los compuestos de fórmula I descritos anteriormente es su bioactividad y en particular su actividad citotóxica.

Con la presente invención los autores proporcionan nuevas composiciones farmacéuticas de compuestos de fórmula general I que poseen actividad citotóxica y su uso como agentes antitumorales. Por tanto la presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, una sal, tautómero, profármaco o esteroisómero farmacéuticamente aceptable del mismo con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

El término "vehículo" refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el ingrediente activo. Vehículos farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" by E. W. Martin, 1995.

Ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para administración oral, tópica parenteral.

La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier procedimiento adecuado, tal como infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Los inventores prefieren usar tiempos de infusión de hasta 24 horas, más preferentemente 1-12 horas, prefiriéndose más 1-6 horas. Los tiempos de infusión cortos que permiten que el tratamiento se realice sin estancia hospitalaria por la noche son especialmente deseables. Sin embargo, si fuera necesario, la infusión puede ser de 12 a 24 horas o incluso más larga. La infusión puede realizarse a intervalos adecuados de, por ejemplo, 1 a 4 semanas. Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención pueden administrarse mediante encapsulación en liposomas o nanoesferas, en formulaciones de liberación sostenida o mediante otros medios de administración convencionales.

La dosificación correcta de los compuestos variará de acuerdo con la formulación particular, con el modo de aplicación y el sitio particular, el hospedador y el tumor a tratar. Deberán tenerse en cuenta otros factores como la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la afección del huésped, las combinaciones farmacológicas, las sensibilidades frente a la reacción y la gravedad de la enfermedad. La administración puede realizarse de manera continua o periódica dentro de la dosis máxima tolerada.

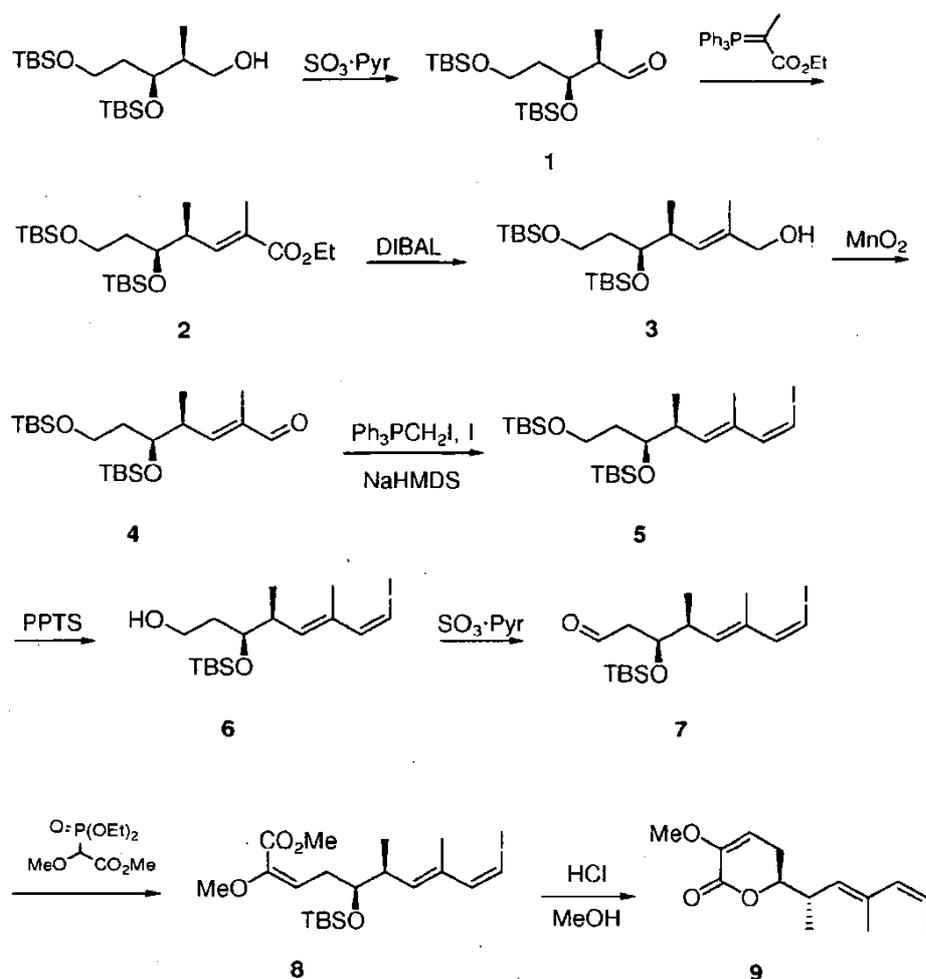
Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse con otros fármacos para proporcionar una terapia de combinación. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o proporcionarse como una composición individual para la administración al mismo tiempo o a tiempos diferentes.

Las actividades antitumorales de estos compuestos incluyen, entre otras, cáncer del pulmón, cáncer de colon, y cáncer de mama.

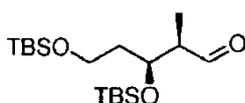
Ejemplos

Ejemplo 1: Síntesis del fragmento 9

El esquema 1 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 9.



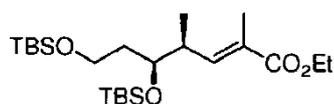
Esquema 1

5 Síntesis del intermedio 1

10 A una solución a 0 °C de (2S,3S)-3,5-Bis[(*tert*-butil)dimetilsilil]oxi]-2-metilpentan-1-ol (P. Phukan, S. Sasmal y M.E. Maier Eur. J. Org. Chem. 2003, 1733 - 1740) (50 g, 0,14 mol) en una mezcla de diclorometano/DMSO (331ml/149 ml), se añadió Et₃N (96,1 ml, 0,69 mol) mediante un embudo de adición. Después de 10 min, se añadió en porciones SO₃·Pyr (54,8 g, 0,34 mol) y la solución se agitó durante 2 h más a 0 °C. Después, se diluyó con diclorometano (800 ml) y se inactivó con HCl (0, 5 N, 800 ml). La capa orgánica retiró por decantación, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al *vacío*. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 10:1) dio 45 g (rendimiento: 90 %) del aldehído **1**.

15 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,79 (s, 1H), 4,30 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,04 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,85 - 0,88 (m, 18H), 0,03 - 0,07 (m, 12H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 205,4, 69,4, 59,6, 51,7, 37,5, 26,1, 26,0, 18,4, 18,2, 8,0, -4,3, -4,5, -5,2.

20 Síntesis del intermedio 2

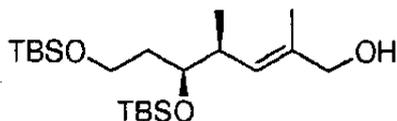
25 Sobre una solución del aldehído **1** (45 g, 2 mol) en tolueno (625 ml) se añadió carboetoxietilideno-trifenilfosforano (113 g, 0,31 mol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 17 h. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y 5 el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 10:1), proporcionando 53, 3 g

(rendimiento: 96 %) del compuesto de éster **2**.

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,71 (dd, 1H, $J = 1,5, 10,2$ Hz), 4,19 (m, 2H), 3,77 (m, 1H), 3,66 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 1,85 (d, 3H, $J = 1,5$ Hz), 1,68 (m, 2H), 1,30 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,98 (d, 3H, 6,9 Hz), 0,90 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

5 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,3, 145,4, 126,7, 72,2, 60,4, 59,7, 38,4, 38,0, 25,9, 18,2, 18,1, 14,3, 14,3, 12,6, -4,4, -4,6, -5,4.

Síntesis del intermedio 3

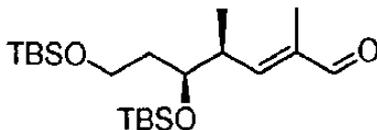


10 Sobre una solución del éster **10** enfriada a -78 °C (46, 7 g, 0, 105 mol) en THF anhidro (525 ml) en una atmósfera de argón, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) 1 M en tolueno (231 ml, 0, 231 mol) durante un periodo de 10 min y la mezcla se agitó a -78 °C. Después de 4 horas, la reacción se inactivó con MeOH (10 ml) y se añadió una solución saturada de tartrato de sodio y potasio (800 ml) y se diluyó con EtOAc (1000 ml) . Esta mezcla se agitó durante 2 h y después, la fase orgánica se retiró por decantación. El residuo acuoso se extrajo con más cantidad de EtOAc (2 x 400 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 20:1 a 10:1), proporcionando 32, 5 g (rendimiento: 77 %) del alcohol **3**.

15 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,31 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,98 (m, 2H), 3,66 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 1,67 (s, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 2H), 0,91 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (m, 18H), 0,03 (m, 12H).

20 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 133,9, 129,8, 73,1, 69,1, 59,9, 37,8, 37,5, 25,9, 18,3, 18,1, 15,9, 13,9, -4,4, -4,4, -5,3.

25 Síntesis del intermedio 4

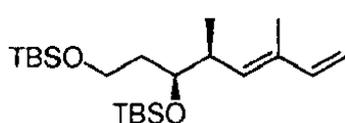


30 Sobre una solución de del alcohol **3** (31, 2 g, 77, 5 mmol) en éter etílico (387 ml) en una atmósfera de argón, MnO_2 (101 g, 1,16 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Esta mezcla se filtró en una columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc (3 l) y la solución resultante se secó a presión reducida proporcionando 29,1 g (rendimiento: 94 %) del aldehído **4**.

35 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,37 (s, 1H), 6,44 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,82 (dd, 1H, $J = 6,3, 10,8$ Hz), 3,65 (m, 2H), 2,82 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,67 (m, 2H), 1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,86 (s, 18H), 0,04 - 0,01 (m, 12H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 195,4, 157,8, 138,3, 72,0, 59,5, 38,7, 37,5, 25,8, 18,2, 18,0, 14,3, 9,4, -4,4, -4,5, -5,4.

Síntesis del intermedio 5

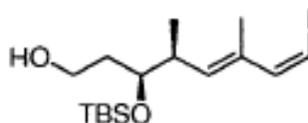


40 A una suspensión de yoduro de yodometil trifenilfosfonio (Gilbert Stork, KZ. Tetrahedron letters 1989, 30 (17), 2173) (96,3 g, 181.,7 mmol) en THF (727 ml) a 0 °C, se añadió lentamente una solución de hexametildisilazano sódico (NaHMDS) (181,7 ml, 181,7 mmol), mediante un embudo de adición, durante un periodo de 10 min. Después de agitar durante 5 minutos más, la solución se enfrió hasta -78 °C y después se añadió 1, 3-dimetil-3, 4, 5, 6-tetrahidro-2 (1H) pirimidinona (DMPU) (43,9 ml, 363,4 mmol) mediante una cánula, seguido de la adición del aldehído **4** (29,1 g, 72,7 mmol) disuelto en THF (727 ml). La temperatura se mantuvo a -78 °C mientras la mezcla de reacción se agitaba durante 2 horas. Se añadió hexano (1 l) y la suspensión resultante se filtró sobre celite y se lavó con hexano adicional (3 l) . El filtrado se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 20:1) proporcionando 32 g (rendimiento: 84 %) del yoduro **5**.

45 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,73 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,09 (dd, 1H, $J = 8,4, 1,2$ Hz), 5,57 (dd, 1H, $J = 9,6, 1,2$ Hz), 3,63 - 3,71 (m, 3H), 2,58 (m, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,96 (dd, 3H, $J = 6,6, 1,2$ Hz), 0,88 (s, 18H), 0,04 (m, 12H).

50 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 142,3, 138,1, 131,8, 74,6, 72,9, 59,8, 38,1, 37,9, 26,0, 18,3, 18,2, 15,7, 15,7, -4,4, -5,2, -5,2.

55

Síntesis del intermedio 6

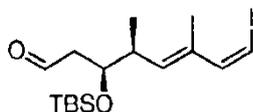
5 A una solución del yoduro **5** (12 g, 22,9 mmol) en EtOH (114 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (2,01 g, 8,0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionando 8,7 g (rendimiento: 93 %) del alcohol **6**.

10 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,69 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,67 - 3,87 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,73 - 1,86 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,91 (s, 9H), 0,087 - 0,115 (m, 6H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 142,4, 136,4, 132,6, 75,8, 75,2, 60,0, 38,1, 36,4, 26,1, 18,2, 17,1, 16,0, -4,1, -4,2.

Síntesis del intermedio 7

15



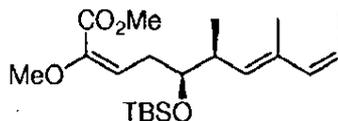
20 A una solución del alcohol **6** a 0 °C (8,7 g, 21,2 mmol) en una mezcla de diclorometano/DMSO (50,9 ml/22,9 ml), se le añadió Et₃N (14,8 ml, 106 mmol) mediante un embudo de adición. Después de 10 min, se añadió en porciones SO₃·Pyr (8,43 g, 53,0 mol) y la solución se agitó durante 2 h más a 0 °C. Después, se diluyó con diclorometano (800 ml) y se inactivó con HCl (0,5 N, 50 ml). La capa orgánica retiró por decantación, se secó sobre MgSO₄ y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) dio 6,9 g (rendimiento: 80 %) del aldehído **7**.

25 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,89 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,43 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 3,98 (m, 1H), 2,59 - 2,69 (m, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,01 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,86 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201,8, 141,9, 135,2, 133,3, 76,3, 71,9, 49,3, 39,3, 25,8, 18,0, 16,7, 15,9, -4,4, -4,5.

Síntesis del intermedio 8

30

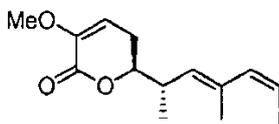


35 A una solución de (metoxi[metoxicarbonil]metil) fosfonato de dietilo (5,51 g, 14,45 mmol) y 18-corona-6 (11,5 g, 43,34 mmol) en THF seco (390 ml) se agitó en una atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de potasio bis(trimetilsilil) amida 0,5 M (KHMDS) (43,34 ml, 21,67 mmol). Después de 15 min se añadió gota a gota aldehído **7** (5,9 g, 14,45 mmol) en THF anhidro durante un periodo de 30 min y se agitó a -78 °C durante 90 min. Después, la reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturado (200 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (1000 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/Et₂O 20:1) dio 4,2 g (59 %) de (**E**)-**8**.

40 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,70 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,08 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 5,47 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,37 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 3,78 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,60 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,52 - 2,67 (m, 2H), 1,83 (s, 3H), 0,99 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 163,7, 145,9, 142,1, 137,3, 132,1, 110,4, 75,4, 74,8, 55,4, 51,9, 38,1, 32,3, 25,9, 18,1, 16,5, 15,7, -4,3, -4,5.

45

Síntesis del intermedio 9

50 A una solución del éster **8** (4,15 g, 8,39 mmol) en MeOH (125 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl al 37 % (1,04 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución

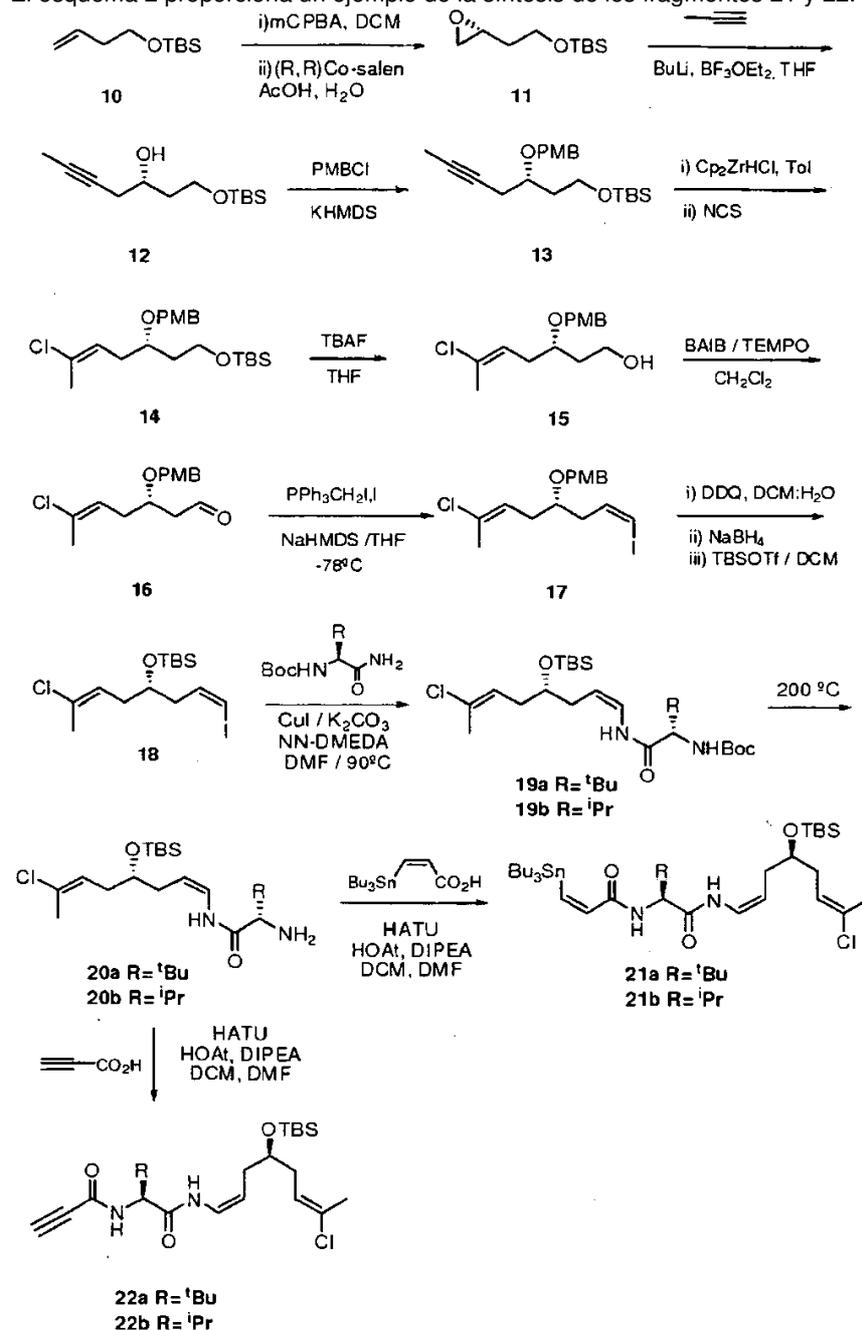
saturada acuosa de NaHCO₃ (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (3 x 200 ml), se secó y se evaporó. La filtración por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1 a 2:1) proporcionó 2,76 g (rendimiento: 94 %) de la lactona **9**.

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 6,68 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,20 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 5,63 (dd, 1H, J = 2,5, 6,5 Hz), 5,43 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,55 (m, 1H), 2,43 (dc, 1H, J = 3,0, 12,0, 15,0, 18,0 Hz), 1,87 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,5 Hz).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ: 161,6, 145,2, 141,8, 134,4, 132,7, 108,3, 81,7, 77,4, 55,4, 37,1, 26,6, 16,5, 16,1.

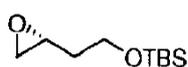
Ejemplo 2: Síntesis de los fragmentos 21 y 22

El esquema 2 proporciona un ejemplo de la síntesis de los fragmentos 21 y 22.



Esquema 2

15 Síntesis del intermedio 11



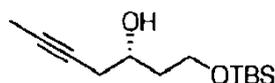
A una solución del intermedio **10** (72,3 g, 0,39 mol) en diclorometano (DCM) anhidro (918 ml), a temperatura ambiente, se añadió en porciones ácido 3-cloroperbenzoico (m-CPBA) (100 g, 0,58 mol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El precipitado de color blanco se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, se extrajo con DCM (3 x 250 ml) y se lavó otra vez con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Hexano-AcOEt; 1) proporcionando epóxido en forma de un aceite incoloro (64,5 g, 82 %). A una solución de epóxido racémico (30 g, 0,15 mol) en THF anhidro (7,5 ml) se añadió complejo (*R,R*)-(-)-*N,N*-Bis (3,5-di-*tert*-butilsalicilideno)-1,2-ciclohexanodiaminocobalto (II) [(*R,R*)Co (448 mg, 0,74 mmol), seguido de AcOH (0,14 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota agua (1,2 ml). La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 18 h. Después de ese tiempo, los materiales volátiles se concentraron al vacío y el producto en bruto se cargó directamente sobre una columna de gel de sílice. La cromatografía ultrarrápida usando Hexano/EtOAc (15:1 a 12:1) como eluyente, proporcionó el epóxido quiral (+) -19 (13,6 g, rendimiento: 46 %) como aceite incoloro.

[α]_D = + 14,1 (c 1, CHCl₃).

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ : 3,74 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,01 (m, 1H), 2,74 (t, 1H, J = 4,6 Hz), 2,48 (dd, 1H, J = 5,1, 3,1 Hz), 1,70 (m, 2H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 60,2, 50,2, 47,3, 36,1, 26,1, 18,4, -5,2.

Síntesis del intermedio 12



Se condensó y se disolvió propino (10 ml, 0,176 mol) a -78 °C en THF anhidro (165 ml). Se añadió gota a gota *n*-butilitio (75,1 ml, 0,188 mol) en una atmósfera de N₂ durante 30 min y la suspensión blanca resultante se agitó durante 30 min más a -78 °C. Después, se añadió gota a gota una solución de (+) (*R*)-2-[2-(*tert*-butildimetilsililoxi)etil]oxirano **11** (23,7 g, 0,117 mol) en THF anhidro (125 ml), seguido de la adición de BF₃OEt₂ (22,1 ml, 0,176 mol). La mezcla se agitó durante 1 hora a -78 °C y durante una hora adicional a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (150 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (hexano/EtOAc 10:1 a 1:1) proporcionó **12** (22,7 g, rendimiento: 80 %) como aceite incoloro.

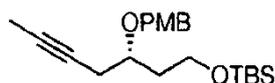
[α]_D = +5,6 (c 0,1, CHCl₃).

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ : 3,75 - 3,90 (m, 3H), 3,47 (d, 1H, J = 2,7 Hz, OH), 2,34 (m, 2H), 1,79, (t, 3H, J = 2,4 Hz), 1,75 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

RMN de ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ : 77,8, 75,8, 70,7, 62,4, 37,6, 27,6, 26,1, 18,3, 3,7, -5,3, -5,4.

EM (ES) *m/z* 243,2 [M+H]⁺, 265,2 [M+Na]⁺

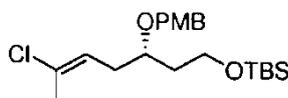
Síntesis del intermedio 13



Sobre una solución de **12** (41,8 g, 0,173 mol) y 18-corona-6-éter (50,27 g, 0,190 mol) en THF anhidro (1190 ml) a 78°C en atmósfera de N₂ se añadió una solución 0,5N de KHMDS en tolueno (380 ml, 0,190 mol) a través de un embudo de adición durante un periodo de 30 minutos. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 45 minutos, seguido de la adición de una solución de cloruro de 4-metoxibencilo (PMBCl) (23,89 g, 0,176 mol) en THF anhidro (100 ml). Después de 2 h a -78 °C, la mezcla se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl (600 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo exhaustivamente con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaCl, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron, dando **13** como un aceite amarillo que se usó en las etapas siguientes sin purificación adicional (61,3 g, rendimiento: 99 %).

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,65 (m, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, J = 2,4 Hz), 0,92 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Síntesis del intermedio 14



A una solución de **13** (61,3 g, 0,169 mol) en tolueno anhidro (2,1 L), en una atmósfera de N₂ y a 0 °C se añadió reactivo de Schwartz, hidruro de cloruro de (Bis (ciclopentadienil) circonio (IV), Cp₂ZrHCl) (130,3 g, 0,507 mol) y la reacción se agitó durante 5 min a 15 temperatura ambiente. La temperatura de reacción se incrementó a 50 °C

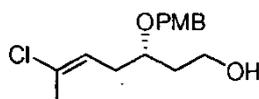
durante un periodo de 20 min y se agitó a 50 °C durante 2, 30 h. Durante este tiempo la solución de reacción se volvió de color naranja. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió N-clorosuccinimida (58,45 g, 0,440 mol) en una porción. La agitación se continuó durante 30 min a temperatura ambiente y la reacción se diluyó con Hexano/EtOAc (95:5; 500 ml). La retirada de los sólidos por filtración y la evaporación de sustancias volátiles proporcionó **14** en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional (15,1 g; rendimiento: 86 %).

$[\alpha]_D = +20,5$ (c 1, CHCl_3).

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,87 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,64 (td, 1 H, $J = 7,8, 0,9$ Hz), 4,45 (q, 2H, $J = 11,1$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,62 (m, 1H), 2,27 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 2,03 (s, 3H), 1,70 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 159,4, 130,9, 130,7, 129,6, 124,2, 114,0, 75,2, 71,4, 59,8, 55,5, 37,7, 33,8, 26,1, 21,2, 18,5, -5,1.

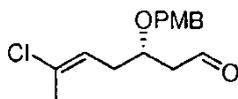
Síntesis del intermedio 15



A una solución de **14** (23 g, 0,058 mol) en THF anhidro (288 ml) en N_2 y a 0 °C se añadió, gota a gota, una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) (115,3 ml, 0,115 mol) durante un periodo de 20 minutos (la solución se convirtió en rojo). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml). Las capas se separaron, y la fase acuosa se extrajo exhaustivamente con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. La cromatografía ultrarrápida (4:1 a 1:1 de hexano:EtOAc) dio **15** como aceite incoloro (11,9 g, rendimiento: 73 %).

RMN ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,86 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,62 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,45 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (m, 3H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H), 1,75 (m, 2H).

Síntesis del intermedio 16

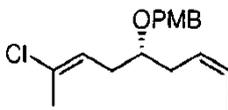


A una solución del alcohol **15** (9,2 g, 32,4 mmol) y (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo) (TEMPO) (515 mg, 3,3 mmol) en diclorometano anhidro (92 ml) se añadió (diacetoxiyodo)benceno (BIAB) (11,5 g, 35,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas hasta que el alcohol ya no era detectable (TLC) y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 a 1:1 de Hexano/EtOAc), dando **16** como aceite incoloro (6,3 g, rendimiento: 69 %).

RMN ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,78 (s, 1H), 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 5,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,45 (q, 2H, $J = 11,1$ Hz), 4,02 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,60 (m, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

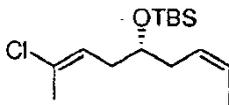
RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201, 159,6, 132,1, 130,1, 129,7, 122,8, 114,1, 73,3, 71,5, 55,5, 48,3, 33,5, 21,3.

Síntesis del intermedio 17



A una suspensión de yoduro de yodometiltrifenilfosfonio (16,6 g, 31 mmol) en THF anhidro (126 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución 1M de NaHMDS en THF anhidro (31,27 ml, 31,27 mmol). Después de agitar durante 2 minutos, la mezcla amarilla se enfrió hasta -78 °C y después se añadió una solución de **16** (6,3 g, 22 mmol) en THF anhidro (82 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluyó con hexano y se filtró a través de un tapón de Celite®. El tapón se aclaró con hexano, los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 12:1 to 8:1), dando **17** como un aceite amarillo (5,6 g, rendimiento: 62 %).

RMN ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,25 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,85 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,25 (m, 2H), 5,64 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,42 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (m, 2H), 2,03 (s, 3H).

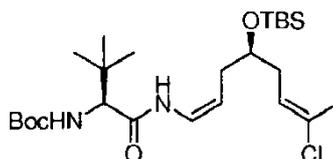
Síntesis del intermedio 18

5 A una solución de **17** (5. g, 12 mmol) se añadió 2, 3-dicloro-5, 6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (3,6 g, 16 mmol) en DCM-H₂O (20:1, 98 ml) en una atmósfera de N₂ a temperatura ambiente. Después de 1,5 h (TLC Hexano/EtOAc 4:1 no mostró ningún material de partida) la reacción se inactivó vertiéndola en Et₂O (200 ml) y lavando con NaOH 1 M (3 x 50 ml) y salmuera (50 ml) . La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La separación 40 cromatográfica de p-metoxibenzaldehído se facilitó por reducción a alcohol p-metoxibencílico. Con este fin, una solución del residuo obtenido en MeOH (98 ml) con NaBH₄ (0,60g, 16 mmol) en una atmósfera N₂ se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó vertiéndola en Et₂O (100 ml y lavando con HCl 1 M (40 ml) y salmuera (40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc 10:1 a 4:1) proporcionando el alcohol secundario en forma de un aceite incoloro. (2, 8 g; rendimiento: 80 %).

15 A una solución de alcohol secundario (2 8 g; 10 mmol) en DCM anhidro (38 ml), en una atmósfera de N₂ y a 0 °C, se añadió gota a gota 2, 6-lutidina (2,28 ml, 20 mmol), seguido de la adición de trifluorometanosulfonato de terc-butildimetilsililo (TBSOTf) (2,33 ml, 12 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. En este punto, la mezcla en bruto se inactivó con HCl 0,5M (25 ml) y se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 100:1 a 20:1) proporcionó **18** en forma de un aceite incoloro (3,14 g; rendimiento: 80 %).

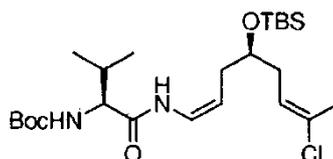
20 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,25 (m, 2H) 5,64 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 3,82 (m, 1H), 2,38 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,20 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,03 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

25 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 137,7, 130,9, 124,3, 84,6, 70,6, 42,5, 36,6, 25,9, 21,3, 18,2, -4,4.

Síntesis del intermedio 19a

30 Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (148 mg, 0,78 mmol), carbonato potásico (1,076 g, 7,78 mmol) y Boc-*terc*-LeuCONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento 5 descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (0,96 g, 4,15 mmol), se evacuó y se cargó con N₂. Se añadieron N, N-dimetiletilendiamina (DMEDA) (0,166 ml, 1,55 mmol), yoduro de vinilo **18** (1,04 g, 2,59 mmol) y DMF anhidra (15 ml) en una atmósfera de N₂. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 20:1 a 15:1). El intermedio **19a** (670 mg, rendimiento, 53 %) se obtuvo en forma de un aceite.

35 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,72 (d, 1 H, J = 9,9 Hz), 6,70 (t, 1 H, J = 9,6 Hz), 5,54 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,35 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 4,76 (q, 1H, J = 7,8 Hz), 3,89 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 2,12 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 3H), 0,01 (s, 3H). RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,9, 156,0 131,1, 123,9, 122,6, 108,2, 79,9, 71,6, 62,5, 36,5, 34,8, 33,8, 28,1, 26,7, 25,9, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

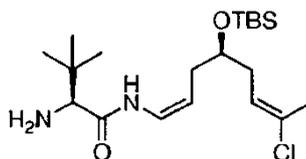
Síntesis del intermedio 19b

50 Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (40,4 mg, 0,213 mmol), carbonato potásico (294 mg, 2,13 mmol) y Boc-*Val*-CONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento 5 descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (230 mg, 1,06 mmol), se evacuó y se cargó con N₂. Se añadieron N, N-dimetiletilendiamina (45 µl, 0,426 mmol), yoduro de vinilo **18** (283 mg, 0,71 mmol) y DMF anhidra (35 ml) en una atmósfera de N₂. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó

con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 7:1 a 3:1). El intermedio **19b** (270 g, rendimiento: 77 %) se obtuvo en forma de un aceite.

5 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,80 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,79 - 6,73 (m, 1H), 5,58 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz), 5,02 (br s, 1H), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 3,93 (dd, 1H, $J = 8,4, 6,0$ Hz), 3,80 - 3,73 (m, 1H), 2,12 - 2,22 (m, 5H), 2,02 (s, 3H), 1,45 (s, 9H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,93 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

Síntesis del intermedio 20a

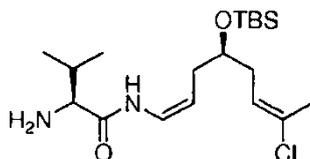


10 Una solución de amino derivado protegido **19a** (670 mg, 1,33 mmol) en etilenglicol (30 ml) se calentó a 200 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se inactivó con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **20a** (510 mg, rendimiento: 95 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

15 RMN de ^1H (EDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,77 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,71 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,56 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,71 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,14 (m, 4H), 1,97 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

20 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 171,2, 131,0, 124,1, 122,5, 107,1, 71,5, 64,3, 36,2, 34,5, 33,8, 26,5, 26,0, 21,2, 18,2, -4,4, -4,5.

Síntesis del intermedio 20b

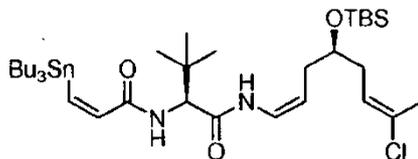


25 Una solución de amino derivado protegido **19b** (670 mg, 0,52 mmol) en etilenglicol (15 ml) se calentó a 200 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se inactivó con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **20b** (510 mg, rendimiento: 85 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

30 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,27 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 11,1, 9,6$ Hz), 5,61 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,80 - 4,72 (m, 1H), 3,81 - 3,73 (m, 1H), 3,31 (d, 1H, $J = 3,6$ Hz), 2,44 - 2,33 (m, 1H), 2,20 - 2,16 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,59 (br s, 2H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,82 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,05 (s, 6H).

35 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 172,1, 131,1, 124,1, 122,5, 107,4, 71,5, 60,2, 36,2, 33,7, 30,8, 26,0, 21,3, 20,0, 18,3, 16,1, -4,3, -4,4.

Síntesis del intermedio 21a

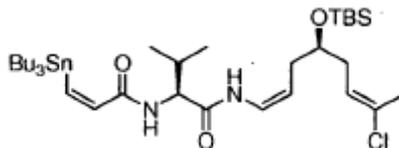


40 A una solución de la amina **20a** (918 mg, 2,27 mmol) en DCM/DMF anhidro (10:1, 39,6 ml) se añadió una solución de ácido Z)-3-tributylestannilpropenoico (1028 mg, 2,84 mmol) en DCM anhidro, en atmósfera de N_2 y después se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió diisopropiletilamina (DIPEA) (0,6 ml, 3,4 mmol), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) (310 mg, 2,27 mmol) y hexafluorofosfato de N,N,N',N'-Tetrametil-O- (7-azabenzotriazol-1-il)uronio (HATU) (860 mg, 2,27 mmol) y, tras 30 minutos, se eliminó el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20:1 a 15:1 de Hexano/EtOAc), dando la amida **21a** (1,11 g; rendimiento: 66 %) como aceite.

50 RMN ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,63 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,97 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,72 (t,

1H, $J = 9,5$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,56 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz), 4,83 (q, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,41 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 6H), 1,25 (m, 8H), 1,0 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 13H), 0,06 (s, 6H).

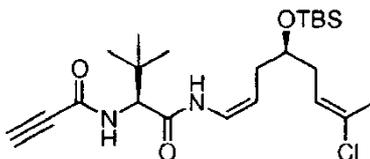
5 Síntesis del intermedio 21b



10 A una solución de la amina **20b** (170 mg, 0,437 mmol) en DCM/DMF anhidro (10:1, 7,7 ml) se añadió una solución de ácido (Z)-3-tributylestanilpropenoico (197,2 mg, 0,546 mmol) en DCM anhidro, en atmósfera de N_2 y después se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió DIPEA (0,11 ml, 0,655 mmol), HOAt (59,4 mg, 0,437 mmol) y HATU (166 mg, 0,437 mmol) y, tras 30 minutos se eliminó el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 20:1 a 15:1), dando amida **21b** (250 mg, mg; 15 rendimiento: 78 %) como una espuma blanca.

RMN de 1H - ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,94 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,00 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,75 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,56 (t, $J = 6,6$ Hz, 1H), 4,83 (q, 1H, $J = 9,0$ Hz), 4,41 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 3,76 (m, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,45 (m, 7H), 1,25 (m, 8H), 0,88 (s, 9H), 0,84 (m, 19H), 0,06 (s, 6H).
20 RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 169,2, 166,8, 153,8, 136,2, 131,1, 123,9, 122,6, 108,7, 71,6, 59,2, 36,5, 33,7, 31,4, 29,5, 27,6, 26,1, 21,3, 19,5, 18,5, 14,0, 11,8, -4,3, -4,4.

Síntesis del intermedio 22a

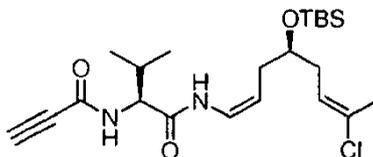


25 A una solución de **20a** (120 mg; 0,30 mmol) y ácido propiólico (23 μ l, 0,37 mmol) en DCM/DMF anhidro (4,2 ml) a 0 °C, se añadió HATU (113 mg, 0,30 mmol), HOAt (40 mg, 0,30 mmol) y DIPEA (0,78 μ l, 0,44 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 horas y 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se trató con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se lavaron con H_2O . Después de secar y evaporar el disolvente a presión reducida, la sustancia en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de acetato de etilo/hexanos), dando el compuesto **22a** (50 mg, rendimiento: 40 %).

30 RMN de 1H - ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,20 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,83 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,55 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz), 4,88 (q, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,58 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,75 (m, 1H), 2,90 (s, 1H), 2,17 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

35 RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ : 167,5, 152,1, 131,0, 124,1, 122,3, 109,4, 77,1, 74,8, 71,7, 60,9, 36,5, 35,7, 33,8, 26,7, 26,1, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

Síntesis del intermedio 22b



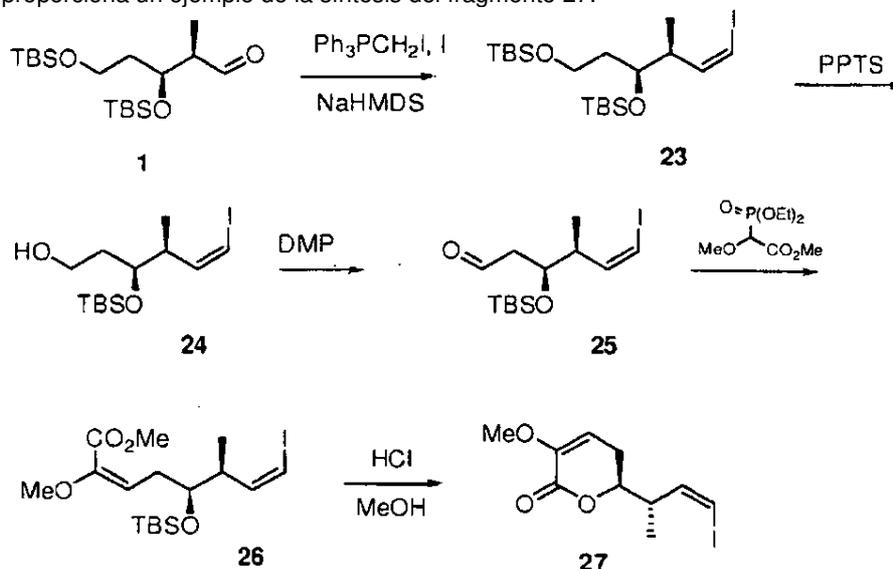
40 A una solución de **20b** (200 mg, 0,51 mmol) y ácido propiólico (39 μ l, 0,64 mmol) en DCM/DMF anhidro 10:1 (8 ml) a 0 °C, se añadió HATU (194 mg, 0,51 mmol), HOAt (69 mg, 0,51 mmol) y DIPEA (133 μ l, 0,76 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 horas y 2 horas a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se trató con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 . Los filtrados combinados se lavaron con H_2O . Después de secar y evaporar el disolvente a presión reducida, la sustancia en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de acetato de etilo/hexanos), dando el compuesto **22b** (150 mg, rendimiento: 67 %).

45 RMN de 1H - ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 7,02 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 6,75 (dd, 1H, $J = 10,8, 9,0$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 5,58 (dd, 1H, $J = 9,0, 7,8$ Hz), 4,87 (q, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,33 (dd, 1H, $J = 8,7, 6,3$ Hz), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 5H), 2,05 - 2,03 (m, 3H), 0,99 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

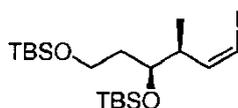
50

Ejemplo 3: Síntesis del fragmento 27

El esquema 3 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 27.

**Esquema 3**

5

Síntesis del intermedio 23

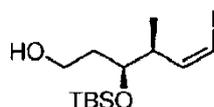
10

A una suspensión de yoduro de yodometil trifenilfosonio (Gilbert Stork, KZ. Tetrahedron letters 1989, 30 (17), 2173) (6,6 g, 12,47 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C, se añadió lentamente una solución de hexametildisilazano sódico (NaHMDS) (12,5 ml, 12,47 mmol), mediante un embudo de adición, durante un periodo de 10 min. Después de agitar durante 5 minutos más, la solución se enfrió hasta -78 °C y después se añadió 1, 3-dimetil-3, 1, 5, 6-tetrahidro-2 (1H) pirimidinona (DMPU) (3,02 ml, 24,95 mmol) mediante una cánula, seguido de la adición del aldehído 1 (1,80 g, 4,99 mmol) disuelto en THF (50 ml). La temperatura se mantuvo a -78 °C mientras la mezcla de reacción se agitaba durante 2 horas. Se añadió hexano (200 ml) y la suspensión resultante se filtró sobre celite y se lavó con hexano adicional (200 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 100:0 a 20:1) proporcionando 1,64g (rendimiento: 68 %) del yoduro **23**.

15

20

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,18 - 6,09 (m, 2H), 3,79 (m, 1H), 3,67 (m, 2H), 2,57 (m, 1H), 1,75 - 1,63 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

Síntesis del intermedio 24

25

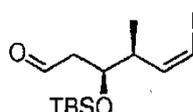
A una solución del yoduro **23** (520 mg, 22, 9 mmol) en EtOH (5,3 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (94,4 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 4: 1), dando 380 mg (rendimiento: 87 %) del alcohol **24**.

30

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,20 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 6,08 (m, 1H), 3,87 - 3,72 (m, 3H), 2,69 (m, 1H), 1,85 - 1,80 (m, 1H), 1,71 - 1,65 (m, 1H), 0,99 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 0,90 (m, 9H), 0,09 (m, 6H)

Síntesis del intermedio 25

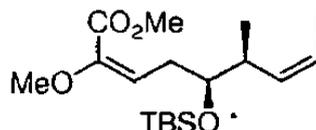
35



A una solución del compuesto alcohol **24** a 0 °C (380 mg, 1,03 mmol) en DCM anhidro (10,3 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (870 mg, 2,05 mmol). Después de 1 hora se añadió una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la capa orgánica se decantó, se secó sobre MgSO₄ anhidro y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 1:1) dio 350 mg (rendimiento: 93 %) del aldehído **25**.

5 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,82 (t, 1H, *J* = 2,1 Hz), 6,26 (dd, 1H, *J* = 0,6, 7,5 Hz), 6,05 (dd, 1H, *J* = 1,5, 9,0 Hz), 4,14 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,58 (m, 2H), 1,01 (d, 3H, *J* = 6,6Hz), 0,87 (m, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

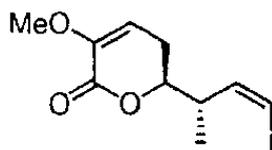
Síntesis del intermedio **26**



10 A una solución de (metoxi[metoxicarbonil]metil) fosfonato de dietilo (362 mg, 1,42 mmol) y 18-corona-6 (754 mg, 2,85 mmol) en THF seco (27 ml) se agitó en una atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de potasio bis (trimetilsilil) amida 0,5 M (KHMDS) (2,85 ml, 1,42 mmol). Después de 15 min se añadió gota a gota aldehído **25** (350 mg, 0,95 mmol) en THF anhidro (14 ml) durante un periodo de 30 min y se agitó a -78 °C durante 90 min. Después, la reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturado (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/Et₂O 20:1) dio 370 mg (86 %) de (**E**)-**26**.

15 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,12 (d, 1H, *J* = 7,2 Hz), 6,03 (m, 1H), 5,32 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz), 3,78 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,69 (m, 2H), 2,58 (m, 1H), 0,97 (d, 3H, *J* = 6,6Hz), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Síntesis del intermedio **27**

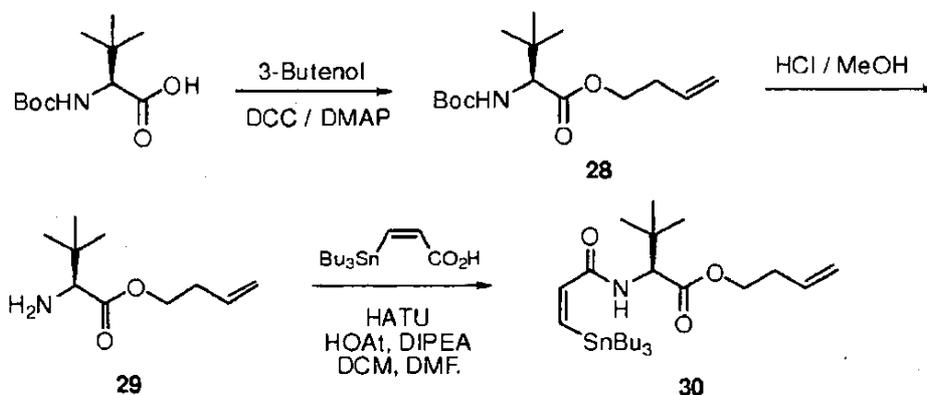


25 A una solución del éster **26** (95 mg, 0,21 mmol) en MeOH (3,15 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl al 37 % (26 μ) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución acuosa de NaHCO₃ (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml), se secó y se evaporó. La filtración por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1 a 2:1) proporcionó 210 mg (rendimiento: 84 %) de la lactona **27**.

30 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,32 (dd, 1H, *J* = 0,6, 7,5 Hz), 6,08 (dd, 1H, *J* = 1,5, 9,3 Hz), 5,62 (dd, 1H, *J* = 3,0, 6,3 Hz), 4,28 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,84 (m, 1H), 2,54 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 1,13 (d, 3H, *J* = 6,6Hz).

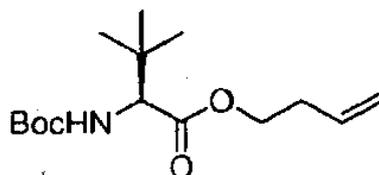
Ejemplo 4: Síntesis del fragmento **30**

35 El esquema 4 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento **30**.

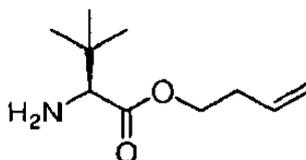


Esquema 4

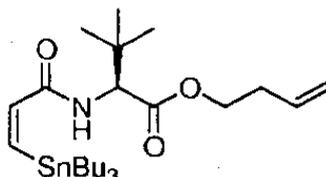
40

Síntesis del intermedio 28

- 5 A una mezcla L-Boc-terc-leucina (300 mg, 1,3 mmol) en DCM anhidro (13 ml) y dicitclohexilcarbodiimida (295 mg, 1,43 mmol) at 0°C en N₂, el 3-butenol (0,3 ml, 3,9 mmol) y se añadió dmetilaminopiridina (DMAP) (15,9 mg, 0,13 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y 4 horas a temperatura ambiente. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) proporcionando éster **28** (300 mg, rendimiento:
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,82 - 5,71 (m, 1H), 5,14 - 5,06 (m, 2H), 4,24 - 4,12 (m, 2H), 4,08 (d, 1H, *J* = 9,8 Hz), 2,41 (q, 2H, *J* = 6,7 Hz), 1,43 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

Síntesis del intermedio 29

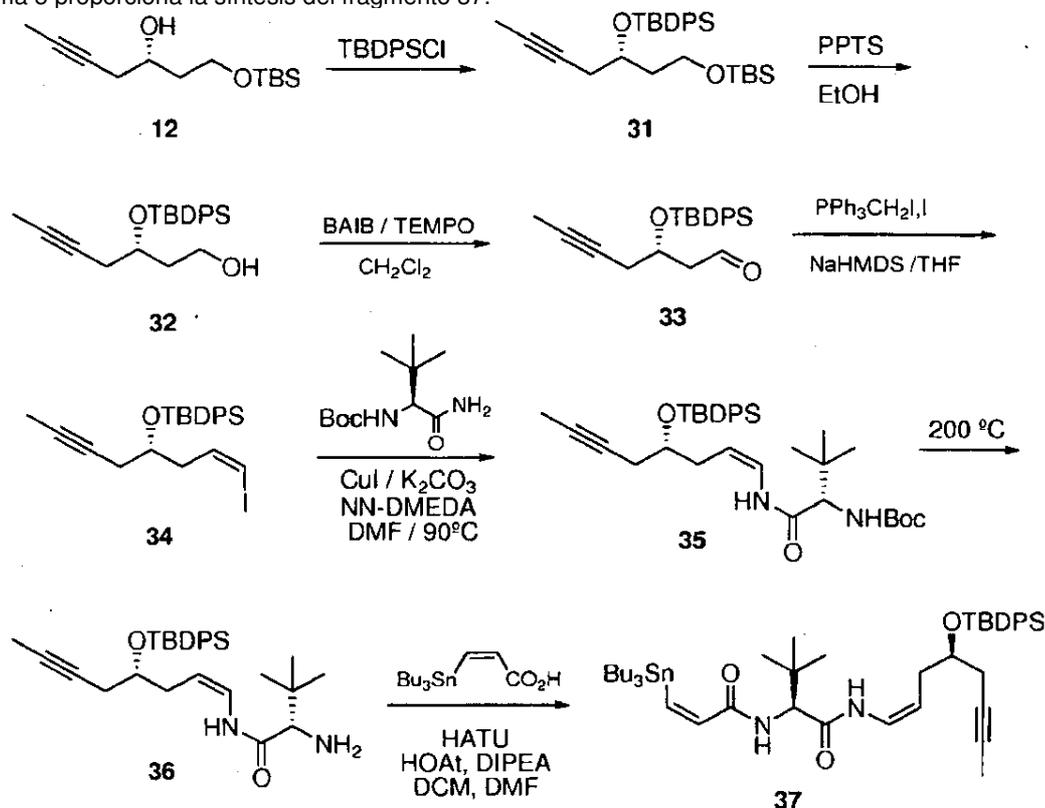
- 15 La solución del éster **28** (180 mg, 0,63mmol) en HCl-MeOH 1M (3,6ml) se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el sólido resultante se diluyó en DCM y se lavó con H₂O, la fase orgánica resultante se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó, dando 116mg (rendimiento: 100 %) de **29**.
- 20 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 5,85 - 5,72 (m, 1H), 5,15 - 5,06 (m, 2H), 4,16 (t, 2H, *J* = 6,7 Hz), 3,15 (s, 1H), 4,44 - 4,37 (m, 2H), 0,96 (s, 9H)

Síntesis del intermedio 30

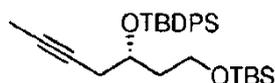
- 25 A la solución de **29** (168 mg, 0,9 mmol) y ácido (Z)-3-tributylestannilpropenoico (393mg, 1,2 mmol) se añadió DIPEA (0,24ml, 1,4mmol), HOAt (123,3 mg, 0,9 mmol), y HATU (345 mg, 0,9 mmol) en DCM/DMF anhidro (10:1, 14 ml) a 0 °C en argón. Después se 2 horas se retiró el baño frío y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (15:1:a 10:1 de Hexano/EtOAc), dando **30** (340 mg; rendimiento: 72 %).
- 30 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,01 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 12,3Hz), 6,03 (d, 1H, *J* = 9,73 Hz), 5,84 - 5,69 (m, 1H), 5,14 - 5,05 (m, 2H), 4,60 (d, 1H, *J* = 9,76 Hz), 4,19 - 4,14 (m, 2H), 2,40 (q, 2H, *J* = 6,70 Hz), 1,48 - 1,40 (m, 6H), 1,31 - 1,19 (m, 6H), 0,96 (s, 9H), 0,93 - 0,83 (m, 15H)
- 35

Ejemplo 5: Síntesis del fragmento 37

El esquema 5 proporciona la síntesis del fragmento 37.



5

Esquema 5Síntesis del intermedio 31

10

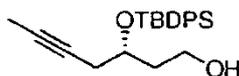
Una solución del alcohol **12** (2,88 g, 11,9 mmol), cloruro de terc-butildifenilsililo (4,39 ml, 16,89 mmol) y 4 (dimetilamino) piridina (43,6 mg) en DMF (14 ml) se agitó durante una noche a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con Et₂O y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc, 95:1) dio el éter de sililo **31** (5,3 g, rendimiento: 93 %) en forma de un líquido incoloro.

15

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,40 - 7,34 (m, 6H), 3,99 - 3,95 (m, 1H), 3,70 - 3,62 (m, 2H), 2,23 - 2,22 (m, 2H), 1,84 - 1,81 (m, 2H), 1,69 (t, 3H, J = 2,7 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

20

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,1, 134,6, 129,7, 127,8, 77,8, 76,2, 69,9, 60,1, 39,6, 27,5, 27,2, 26,2, 19,6, 18,5, 3,7, -5,1.

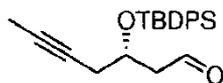
Síntesis del intermedio 32

25

A una solución de **31** (4 g, 8,33 mmol) en etanol (80 ml) se añadió en una porción PPTS (837,7 mg, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y después se concentró. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc, 95:1) dio el éter de sililo **32** (2,12 g, rendimiento: 69 %) como aceite incoloro.

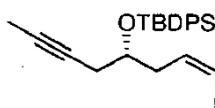
30

RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,71 - 7,63 (m, 4H), 7,45 - 7,26 (m, 6H), 4,14 - 4,01 (m, 2H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 2,31 - 2,28 (m, 2H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,79 (t, 3H, J = 2,4 Hz), 1,07 (s, 9H).

Síntesis del intermedio 33

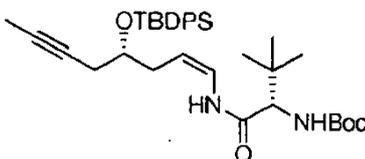
5 A una solución del alcohol **32** (2,0 g, 5,46 mmol) y (2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (TEMPO) (85 mg, 0,55 mmol) en diclorometano anhidro (27 ml) se añadió (diacetoxiyodo)benceno (BIAB) (1,93 g, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas hasta que el alcohol ya no era detectable (TLC) y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con DCM (3 x 500 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20:1 a 10:1 de Hexano/EtOAc), dando **33** como aceite incoloro (1,64 g, rendimiento: 82 %).

10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,72 (s, 1H), 7,71 - 7,63 (m, 4H), 7,45 - 7,26 (m, 6H), 4,29 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,33 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,04 (s, 9H).

15 Síntesis del intermedio 34

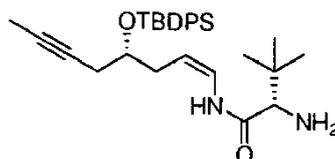
20 A una suspensión de yoduro de yodometiltrifenilfosfonio (3,14 g, 6,04 mmol) en THF anhidro (60 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución 1M de NaHMDS en THF (6,0 ml). Después de agitar durante 2 minutos, la mezcla amarilla se enfrió hasta -78° C y después se añadió una solución de **33** (1,57 g, 4,31 mmol) en THF anhidro (35 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluyó con hexano y se filtró a través de un tapón de Celite®. El tapón se aclaró con hexano y los filtrados combinados se evaporaron a presión reducida y el aceite resultante se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 50: 1) dando **34** como aceite amarillo (1,31 g, rendimiento: 62 %).

25 RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,44 - 7,34 (m, 6H), 6,27 - 6,24 (m, 2H), 3,99 - 3,95 (m, 1H), 2,47 - 2,41 (m, 2H), 2,27 - 2,23 (m, 2H), 1,71 (t, 3H, J = 2,7 Hz), 1,07 (s, 9H).

30 Síntesis del intermedio 35

35 Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (85,1 mg, 0,447 mmol), carbonato potásico (0,618 g, 4,47 mmol) y Boc-*terc*-LeuCONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento 5 descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (0,514 g, 2,23 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se añadieron N, N-dimetiletildiamina (DMEDA) (0,095 ml, 0,89 mmol), yoduro de vinilo **34** (0,727g, 1,49 mmol) y DMF anhidra (11 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 20:1 a 15:1). El intermedio **35** (388 mg, rendimiento: 44 %) se obtuvo en forma de un aceite.

40 RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,53 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,43 - 7,26 (m, 6H), 6,73 (t, 1H, J = 9,6 Hz), 5,29 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 2H), 2,39 - 2,30 (m, 1H), 2,27 - 2,21 (m, 3H), 1,88 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

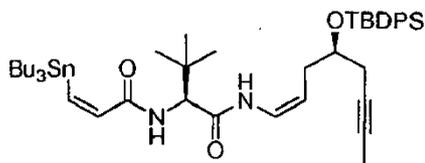
45 Síntesis del intermedio 36

50 Una solución de amino derivado protegido **35** (288 mg, 0,487 mmol) en etilenglicol (17 ml) se calentó a 200 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se inactivó con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH

14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **36** (165 mg, rendimiento: 69 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

5 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,46 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 7,71 - 7,63 (m, 4H), 7,45 - 7,26 (m, 6H), 6,76 (t, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,77 (q, 1H, $J = 10,2$ Hz), 3,89 (m, 1H), 3,06 (s, 1H), 2,30 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,70 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

Síntesis del intermedio 37

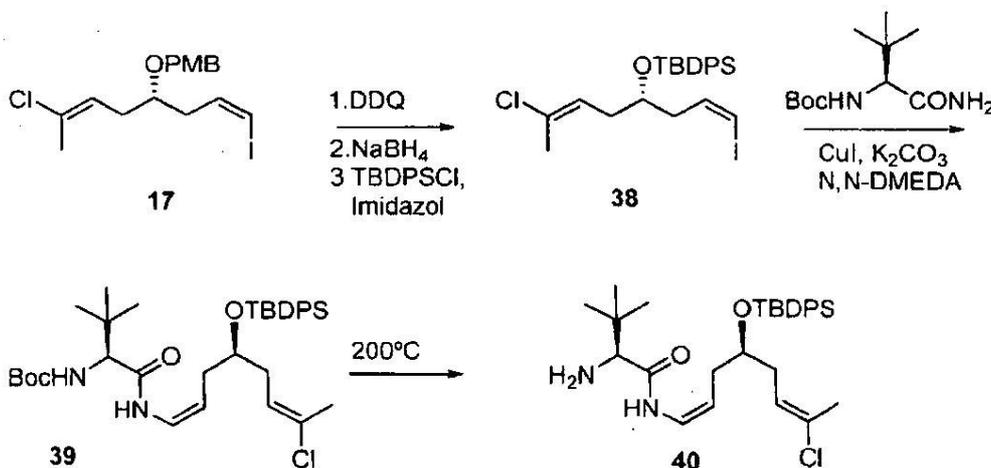


10 A una solución de la amina **36** (221 mg, 0,450 mmol) en DCM/DMF anhidro (4:1, 5 ml) se añadió una solución de ácido (Z)-3-tributilstaniilpropenoico (195 mg, 0,54 mmol) en DCM anhidro, en atmósfera de argón y después se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió DIPEA (0,094 ml, 0,54 mmol), HOAt (73,5 mg, 0,54 mmol) y HATU (205 mg, 0,54 mmol) y, tras 30 minutos se eliminó el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2
15 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl , se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20:1 to 15:1 de Hexano/EtOAc), dando **37** (288 mg; rendimiento: 77 %) como aceite.

20 RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,61 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,42 - 7,38 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 6,77 - 6 - 70 (m, 2H), 6,28 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,82 (q, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,36 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 3,89 - 3 - 86 (m, 1H), 2,39 - 2,24 (m, 4H), 1,94 (s, 3H), 1,50 - 1,41 (m, 6H), 1,30 - 1 - 23 (m, 6H), 1,07 (s, 9H), 0,92 (s, 9H), 0,92 - 0,84 (m, 15H).

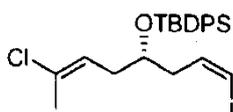
25 Ejemplo 6: Síntesis del fragmento 40

El esquema 6 proporciona la síntesis del fragmento 40.



Esquema 6

30 Síntesis del intermedio 38



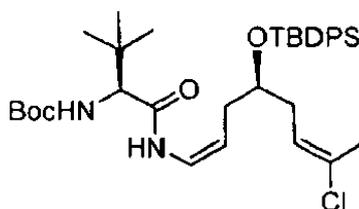
35 A una solución de **17** (12 g; 30 mmol) en DCM- H_2O (20:1) en una atmósfera Ar a temperatura ambiente se añadió 2, 3-dicloro-5, 6-diciano-p-benzoquinona (DDQ) (8,70 g, 38 mmol) en DCM- H_2O (20:1, 236 ml). Después de 1:30 h (TLC Hexano/EtOAc 4:1 no mostró ningún material de partida) la reacción se inactivó vertiéndola en Et_2O (400 ml) y lavando con NaOH 1 M (3 x 200 ml) y salmuera (400 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. La separación cromatográfica de p-metoxibenzaldehído se facilitó por reducción a alcohol p-metoxibencílico. Con este fin, una solución del residuo obtenido en MeOH (236 ml) con NaBH_4 (1,5 g, 38 mmol) en una atmósfera Ar se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó
40

vertiéndola en Et₂O (400 ml) y lavando con HCl 1 M (200 ml) y salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. El aceite resultante se purificó sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc 10:1 a 4:1) proporcionando el alcohol secundario en forma de un aceite incoloro. (6 g, rendimiento del 73 %).

Una solución de alcohol secundario (6 g; 21 mmol) en DMF anhidra (25 ml), en una atmósfera de Ar y temperatura ambiente, se añadió imidazol (3,3 g, 48,6 mmol) en porciones, seguido de la adición de cloruro de butilodifenilsililo TBDPSCI (7,6 ml, 29,3 mmol) y DMAP (77 mg, 0,63 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y en este punto, el producto en bruto se inactivó con agua (30 ml) y se extrajo con Et₂O (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron abundantemente con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hexano/EtOAc 100:1 a 30:1) proporcionó **38** 9,6 g, 92 %) en forma de un aceite incoloro.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,67 (m, 4H), 7,45 - 7,37 (m, 6H), 6,25 (m, 2H), 5,51 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz), 3,89 (m, 1H), 2,30 (t, 2H, *J* = 5,5 Hz), 2,14 (t, 2H, *J* = 6,4 Hz), 1,85 (s, 3H), 1,07 (s, 9H).

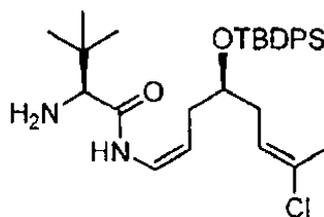
Síntesis del intermedio 39



Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (1,05 g, 5,54 mmol), carbonato potásico (7,65 g, 55,4 mmol) y Boc-*terc*-LeuCONH₂ (preparado siguiendo el procedimiento 5 descrito en Pozdnev, V. F., Tetrahedron Letters 1995, 36, 7115-7118) (6,8 g, 29,6 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se añadieron N, N-dimetiletilendiamina (DMEDA) (1,18 ml, 11,1 mmol), yoduro de vinilo **38** (9,7 g, 18,5 mmol) y DMF anhidra (92 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90 °C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 20:1 a 15:1), dando el compuesto **39** (5,8 g, rendimiento del 51 %) como un sólido blanco.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,67 (m, 4H), 7,47 - 7,37 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 6,67 (t, 1H, *J* = 9,4 Hz), 5,51 (t, 1H, *J* = 7,3 Hz), 5,23 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,72 (q, 1H, *J* = 8,1 Hz), 3,81 (m, 2H), 2,18 - 2,04 (m, 4H), 1,86 (s, 3H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 40

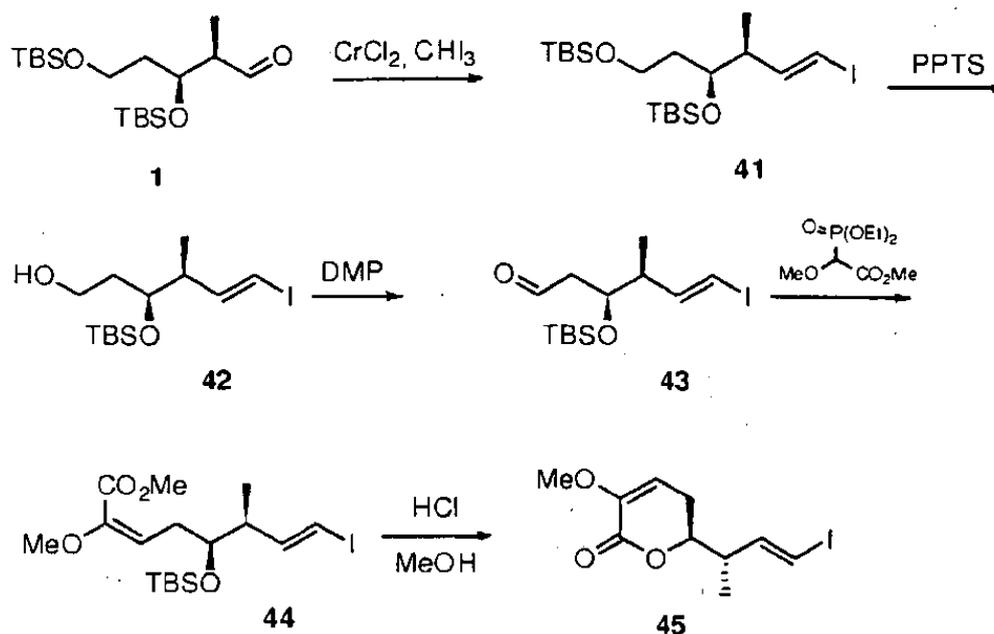
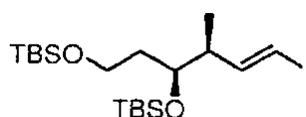


Una solución de amino derivado protegido **39** (4,75 g, 7,6 mmol) en etilenglicol (140 ml) se calentó a 200 °C durante 15 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se inactivó con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua, secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **40** (3,8 mg, rendimiento: 95 %) en forma de un aceite de color amarillo que se usó sin purificación adicional.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,66 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 7,66 (m, 4H), 7,47 - 7,33 (m, 6H), 6,71 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 5,53 (t, 1H, *J* = 8,3 Hz), 4,72 (q, 1H, *J* = 8,4 Hz), 3,83 (m, 1H), 3,19 (s, 1H), 2,22 - 2,05 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

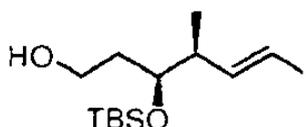
Ejemplo 7: Síntesis del fragmento 45

El esquema 7 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 45.

Síntesis del intermedio 41

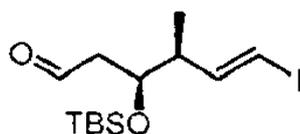
A una solución de CrCl_2 (2,03 g, 16,55 mmol) en THF anhidro (30 ml) a 0 °C se añadió una solución del aldehído **1** (0,995 g, 2,76 mmol) en forma de yodo 2,17 g, 5,52 mmol) en THF anhidro (10 ml). Después de agitar durante 4 horas a 23°C, la mezcla se diluyó con Et_2O y se filtró a través de Et_2O . El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en sílice (hexano/diclorometano de 50:1 a 5:1), dando yoduro de vinilo **41** (0,79 g, rendimiento, 57 %) como un aceite ligeramente amarillo.

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,58 (dd, 1H, $J = 14,5, 6,7$ Hz), 5,98 (dd, 1H, $J = 14,5, 1,3$ Hz), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,67 - 3,59 (m, 2H), 2,37 - 2,32 (m, 1H), 1,62 - 1,53 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,89 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

Síntesis del intermedio 42

A una solución del yoduro **41** (786 mg, 1,58 mmol) en EtOH (15 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (139 mg, 0,55 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 4:1) proporcionando 379,7 mg (rendimiento: 63 %) el alcohol **42** como un aceite incoloro.

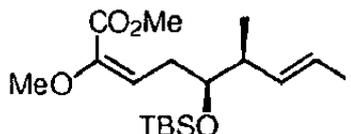
RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 6,56 (dd, 1H, $J = 14,5, 6,7$ Hz), 6,01 (dd, 1H, $J = 14,5, 1,3$ Hz), 3,78 - 3,3,69 (m, 3H), 2,45 - 2,39 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 1H), 1,71 - 1,59 (m, 2H), 1,00 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,90 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,07 (s, 3H).

Síntesis del intermedio 43

A una solución del alcohol **42** a 0 °C (389 mg, 1,01 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (644 mg, 1,52 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C y 30 minutos a 23°C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se decantó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 20:1 a 2:1) dio 349,3 mg (rendimiento: 90 %) del aldehído **43** como un aceite incoloro.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,77 (t, 1H, *J* = 2,1 Hz), 6,52 (dd, 1H, *J* = 14,7, 7,5 Hz), 6,05 (dd, 1H, *J* = 14,7, 1,2 Hz), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 2,52 - 2,47 (m, 2H), 2,2.43 - 2,36 (m, 1H), 0,98 (d, 3H, *J* = 7,2 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

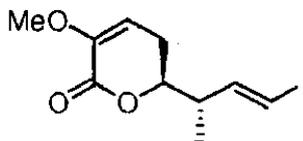
Síntesis del intermedio 44



A una solución de (metoxi[metoxicarbonil]metil) fosfonato de dietilo (348,4 mg, 1,37 mmol) y 18-corona-6 (722,3 mg, 2,73 mmol) en THF seco (13 ml) se agitó en una atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de potasio bis (trimetilsilil) amida 0,5 M (KHMDS) en tolueno (2,74 ml, 1,37 mmol). Después de 15 min se añadió gota a gota aldehído **43** (349,4 mg, 0,91 mmol) en THF anhidro (9 ml) durante un periodo de 30 min y se agitó a -78 °C durante 90 min. Después, la reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturado (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (50 ml). La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 30:1 a 5:1) dio 410. mg (rendimiento: 90 %) del **44** como una mezcla E/Z (regioselectividad > 5:1 determinada mediante RMN de ¹H).

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) para (2*E*,7*E*)-**44** δ: 6,51 (dd, 1H, *J* = 14,4, 7,8 Hz), 5,97 (dd, 1H, *J* = 14,4, 1,2 Hz), 5,29 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 3,82 (s, 3H), 3,77 - 3,70 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,65 - 2,61 (m, 2H), 2,39 - 2,21 (m, 1H), 1,00 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Síntesis del intermedio 45



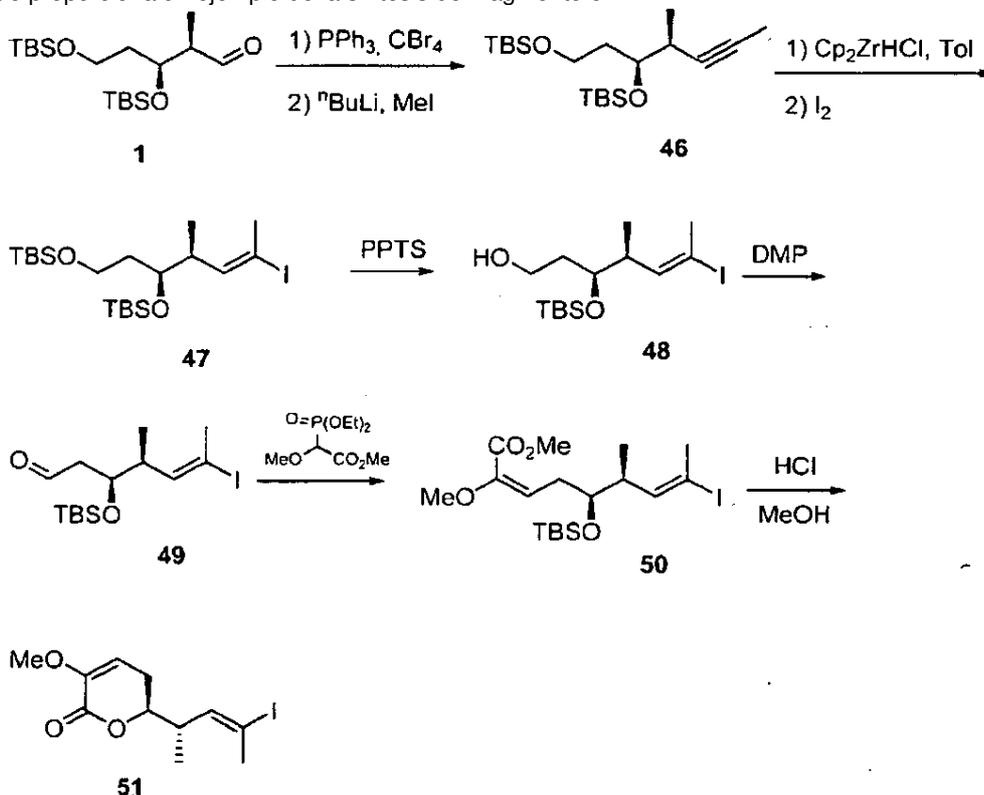
A una solución del éster **44** (410,9 mg, 0,90 mmol) en MeOH (13,5 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso al 37 % (160 μ) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano (4 x 20 ml), se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) dando 192 mg (rendimiento 69 %) de lactona **45** en forma de un sólido blanco.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,32 (dd, 1H, *J* = 14,7, 8,4 Hz), 6,21 (dd, 1H, *J* = 14,7, 1,2 Hz), 5,62 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,7 Hz), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,61 - 2,54 (m, 1H), 2,43 - 2,34 (m, 2H), 1,14 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz).

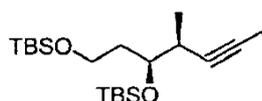
EM (ES) *m/z* 331,1 [M+Na]⁺.

Ejemplo 8: Síntesis del fragmento 51

El esquema 8 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 51.



5

Esquema 8Síntesis del intermedio 46

10

A una solución de tetrabromuro de carbono (8,74 g, 26,35 mmol) en diclorometano seco (26 ml) se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (1,38 g, 52,69 mmol) en DCM anhidro (50 ml) a 0 °C. La solución amarilla oscura se enfrió hasta -78 °C y el aldehído **1** (4,75 g, 13,2 mmol) en DCM anhidro (13 ml) se añadió rápidamente. La mezcla resultante se agitó a 78 °C (30 min) y a 0 °C (10 min). La reacción se diluyó con Et_2O y después se lavó con salmuera. La capa acuosa se extrajo con Et_2O y las capas orgánicas combinadas se combinaron, se secaron, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna (hexano/diclorometano 10:1) dio 4,37 g (rendimiento: 66 %) del dibromuro de vinilo como un aceite incoloro. A una solución de dibromoolefina en THF anhidro (80 ml) se añadió gota a gota una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (7,03 ml) a -78 °C. La reacción se calentó hasta -25 °C y se agitó durante 1 hora. La reacción se enfrió de nuevo hasta -78 °C y yoduro de metilo (0,55 ml, 8,79 mmol) en THF anhidro (9 ml). La mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora más. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó después con Et_2O . La capa orgánica se secó, se filtró y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/diclorometano de 50:1 a 5:1) dio 2,77 mg (rendimiento: 89 %) del alquino **46** como un aceite incoloro.

15

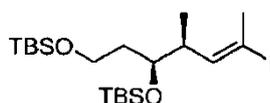
20

25

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 3,74 - 3,66 (m, 3H), 2,49 - 2,46 (m, ^1H), 1,83 - 1,72 (m, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,89 (m, 18H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 6H).

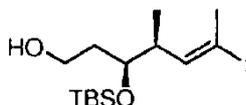
Síntesis del intermedio 47

30



A una solución de **46** (200 mg, 0,56 mol) en tolueno anhidro (7 ml), en una atmósfera de Ar y a 23 °C se añadió hidruro de cloruro activo de (Bis (ciclopentadienil) circonio (IV), Cp₂ZrHCl) (432,3 mg, 1,68 mol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. Durante este tiempo, la solución de reacción se volvió de color naranja. La reacción se enfrió hasta 23 °C y se añadió yodo (284,3 mg, 1,12 mmol) en una porción. La agitación se continuó durante 30 min a temperatura ambiente y la reacción se diluyó con Hexano y se filtró a través de Celite®. El filtrado se concentró para dar un residuo que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida eluyendo con hexano/diclorometano (de 10:1 a 1:2), dando yoduro de vinilo **47** (140,4 mg, rendimiento, 49 %) como un aceite amarillo claro, RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,07 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,5 Hz), 3,72 - 3,67 (m, 1H), 3,65 - 3,61 (t, 2H, *J* = 6,6 Hz), 2,53 - 2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,68 - 1,61 (m, 2H), 0,92 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,89 (m, 18H), 0,05 (m, 12H).

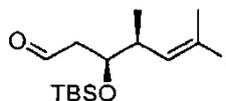
Síntesis del intermedio 48



A una solución del yoduro **47** (140,4 mg, 0,27 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (24 mg, 0,09 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después, el disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 4: 1) dando 90,3 mg (rendimiento 83 %) del alcohol **48** como aceite incoloro.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 6,01 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,5 Hz), 3,78 - 3,67 (m, 3H), 2,62 - 2,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,00 - 1,98 (m, 1H), 1,80 - 1,62 (m, 2H), 0,96 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H).

Síntesis del intermedio 49

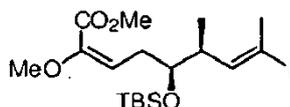


A una solución del alcohol **48** a 0 °C (87 mg, 0,22 mmol) en DCM anhidro (2 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (140 mg, 0,33 mmol). Después de agitar durante 1 hora a 0 °C y 30 minutos a 23°C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se decantó, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 20:1 a 2:1) dio 76,6 mg (rendimiento: 86 %) del aldehído **49** como un aceite incoloro.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,79 (t, 1H, *J* = 2,4 Hz), 5,98 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,5 Hz), 4,02 - 3,97 (m, 1H), 2,57 - 2,51 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 0,97 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 201,5, 143,5, 95,1, 71,3, 49,3, 41,9, 28,3, 26,0, 18,2, 15,8, -4,2, -4,4.

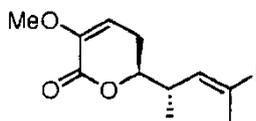
Síntesis del intermedio 50



A una solución de (metoxi[metoxicarbonil]metil) fosfonato de dietilo (73,7 mg, 0,29 mmol) y 18-corona-6 (153,4 mg, 0,58 mmol) en THF seco (3 ml) se agitó en una atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de potasio bis (trimetilsilil) amida 0,5 M (KHMDs) en tolueno (0,58 ml, 0,29 mmol). Después de 15 min se añadió gota a gota aldehído **49** (76,6 mg, 0,19 mmol) en THF anhidro (2 ml) durante un periodo de 10 min y se agitó a -78 °C durante 90 min. Después, la reacción se inactivó con una solución de NH₄Cl saturado (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 30:1 a 5:1) dio 89,0 mg (rendimiento: 100 %) del **50** como una mezcla E/Z (regioselectividad > 2,5:1 determinada mediante RMN de ¹H) como una mezcla de aceite incoloro.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) para (2*E*,7*E*)-**50** δ: 6,28 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 5,33 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 3,84 (s, 3H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 2,77 - 2,70 (m, 1H), 2,64 - 2,55 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 0,96 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,89 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

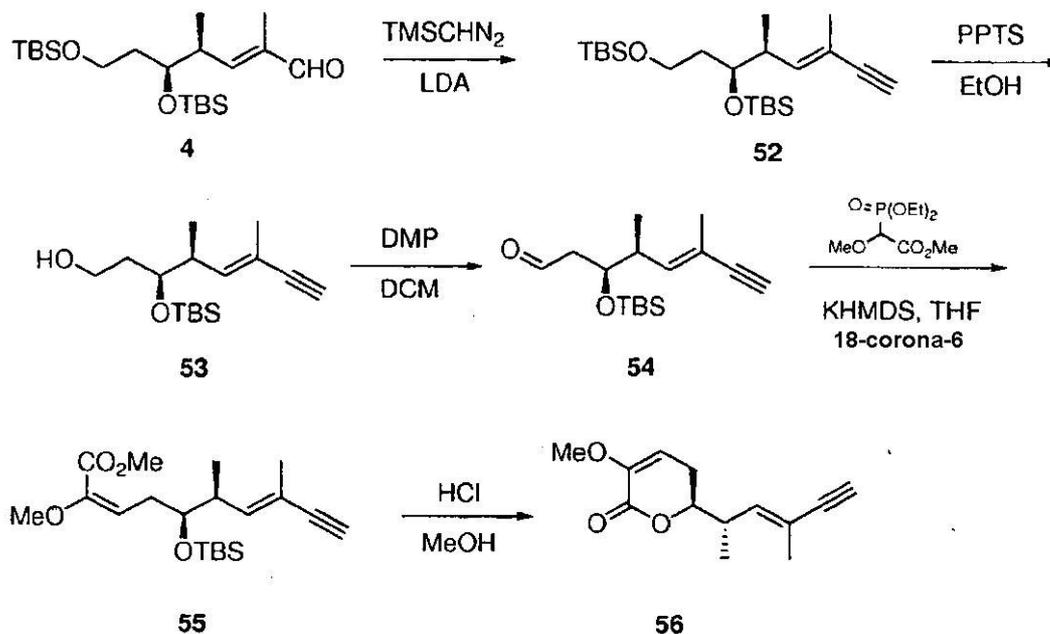
Síntesis del intermedio 51



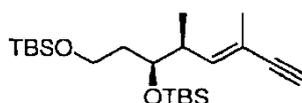
A una solución del éster **50** (90,8 mg, 0,19 mmol) en MeOH (3 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl acuoso al 37 % (34 μ) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución saturada acuosa de NaHCO₃ (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1) dando 34 mg (rendimiento 50 %) de lactona **51** en forma de un sólido blanco. RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5,99 (dd, 1H, *J* = 9,9, 1,2 Hz), 5,62 (dd, 1H, *J* = 5,1, 4,2 Hz), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,78 - 2,70 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,42 - 2,37 (m, 2H), 1,11 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz).

Ejemplo 9: Síntesis del fragmento 56

El esquema 9 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 56.



Síntesis del intermedio 52

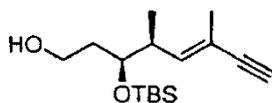


Una solución de 1,8 M de diiodopropilamina de litio en heptano/THF/etilbenceno (8,96 ml, 16,13 mmol) se diluyó en 88 ml de THF anhidro. Después de enfriar hasta -78 °C, se añadió trimetilsilildiazometano (8,06 ml, 2M en THF, 16,13 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de **4** (4,377 g, 10,75 mmol) en THF anhidro (35 ml) y a agitación se mantuvo durante 1h a -78 °C y durante 2h a 23 °C. La mezcla de reacción se añadió a agua helada y se extrajo con Et₂O. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro) y se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (2,38 g (rendimiento 55 %) de **52** como un aceite amarillo.

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ : 5,86 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 3,73 - 3,63 (m, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,58 - 2,50 (m, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,70 - 1,63 (m, 2H), 0,93 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 0,88 (m, 18H), 0,04 (m, 12H).

RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ : 143,3, 116,3, 87,1, 73,7, 72,8, 60,0, 38,6, 38,0, 26,1, 26,1, 18,5, 18,3, 17,4, 15,3, -4,2, -5,1.

Síntesis del intermedio 53



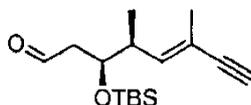
A una solución del **52** (2,05 g, 5,17 mmol) en EtOH (50 ml) se le añadió p-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) (511,7 mg, 2,04 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 25 horas. Después, el

disolvente se retiró a presión reducida y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 4:1) proporcionando 1.055 g (rendimiento: 72 %) el alcohol **53** como un aceite incoloro.

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,76 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 3,73 - 3,63 (m, 3H), 2,79 (s, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 2,24 (bs, 1H), 1,80 (s, 3H), 1,70 - 1,60 (m, 2H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H).

5

Síntesis del intermedio 54



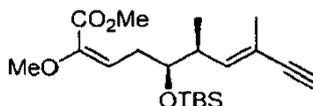
10 A una solución del alcohol **53** a 0 °C (140 mg, 0,48 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (308,5 mg, 0,73 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C y 60 minutos a 23°C, la mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 . La capa orgánica se decantó, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/diclorometano 5:1 a 1:1) dio 100 mg (rendimiento: 73 %) del aldehído **54** como un aceite incoloro.

15 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,79 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 5,72 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,02 - 3,96 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,64 - 2,53 (m, 3H), 1,80 (s, 3H), 0,98 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 0,87 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 201,7, 141,2, 117,9, 86,6, 74,5, 71,8, 49,4, 39,7, 26,0, 18,2, 17,6, 16,2, -4,3, -4,4.

Síntesis del intermedio 55

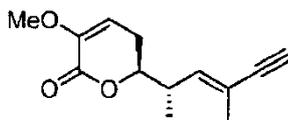
20



A una solución de (metoxi[metoxicarbonil]metil) fosfonato de dietilo (768,6 mg, 3,02 mmol) y 18-corona-6 (1,60 g, 6,06 mmol) en THF seco (30 ml) se agitó en una atmósfera de argón a -78 °C, se añadió gota a gota una solución de potasio bis (trimetilsilil) amida 0,5 M (KHMDs) en tolueno (6,1 ml, 3,05 mmol). Después de 15 min se añadió gota a gota aldehído **54** (578 mg, 2,02 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante un periodo de 10 min y se agitó a -78 °C durante 90 min. Después, la reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl saturado (20 ml), se calentó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 30:1 a 5:1) dio 839,4 mg (rendimiento >100 %) del **55** como una mezcla E/Z (regioselectividad > 4:1 determinada mediante RMN de ^1H).

30 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) para (2E,7E)-55 δ : 5,73 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 5,33 (dd, 1H, $J = 7,8, 6,9$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,61 - 3,57 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,77 - 2,68 (m, 1H), 2,73 (bs, 1H), 2,58 - 2,44 (m, 2H), 1,72 (bs, 3H), 0,95 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Síntesis del intermedio 56



40 A una solución del éster **55** (839,4 mg, 2,29 mmol) en MeOH (30 ml) a temperatura ambiente, se añadió HCl 37 % (766 μl , 9,16 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas. Después, la mezcla se neutralizó con una solución saturada acuosa de NaHCO_3 (pH 7-8) y el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida. La suspensión resultante se extrajo con diclorometano se secó y se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 10:1 a 1:3) dando 312,7 mg (rendimiento 62 %) de lactona **56** en forma de un sólido blanco.

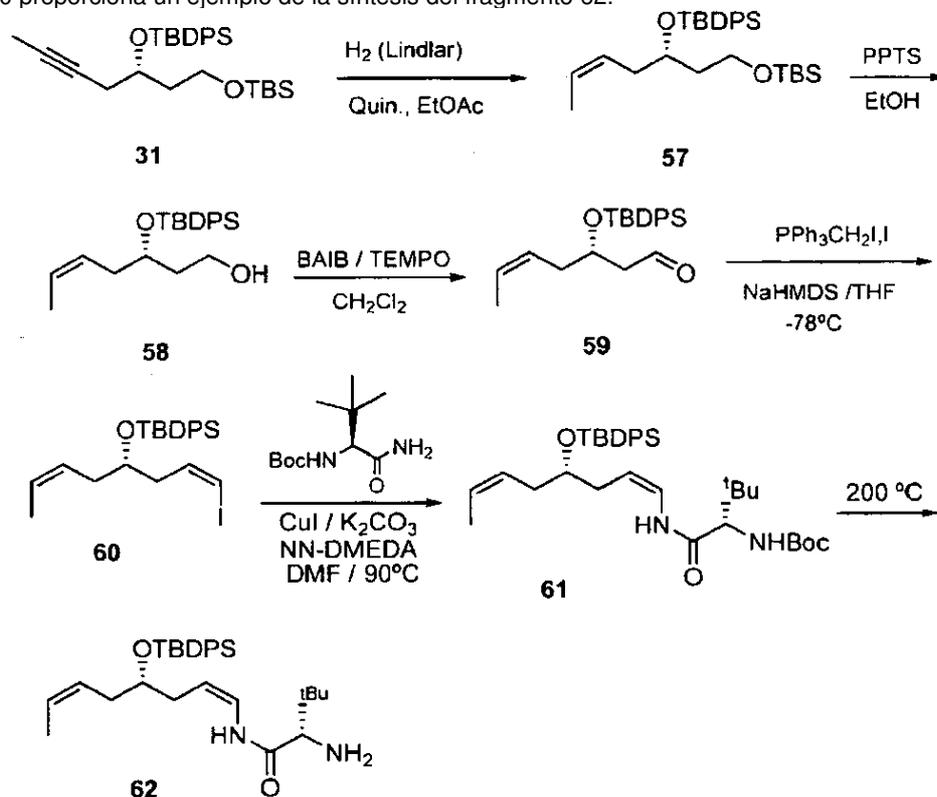
45 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 5,72 (dd, 1H, $J = 10,2, 1,8$ Hz), 5,60 (dd, 1H, $J = 5,1, 4,2$ Hz), 4,20 - 4,10 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,85 - 2,277 (m, 1H), 2,81 (s, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 2H), 1,84 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 161,3, 145,1, 138,6, 118,9, 108,0, 85,9, 81,3, 74,8, 55,4, 37,2, 26,2, 17,5, 16,2.
EM (ES) m/z 243,2 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$.

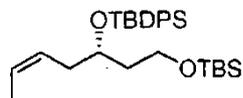
50

Ejemplo 10: Síntesis del fragmento 62

El esquema 10 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 62.



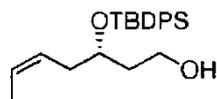
5

Síntesis del intermedio 57

10 Un matraz que contenía una mezcla de **31** (4,73 g, 9,85 mmol), quinolina (0,582 ml, 4,92 mmol) y catalizador Lindlar (2,8 g) en acetato de etilo se evacuó y se lavó abundantemente con H₂. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H₂ (1 atm) durante 2 h y después se filtró a través de un lecho de celite.®. El lecho se aclaró con acetato de etilo y los filtrados combinados se lavaron con HCl al 0,1 %. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró proporcionando el intermedio **57** (4,27 g, rendimiento: 90 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

15 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70 - 7,67 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 5,48 (m, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,71 - 3,55 (m, 2H), 2,16 (dd, 2H, J = 6,9, 6,3 Hz), 1,73 - 1,66 (m, 2H), 1,41 (dd, 3H, J = 6,6, 1,2 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

20 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 136,2, 134,8, 129,8, 127,8, 126,4, 125,8, 70,9, 60,4, 39,6, 34,8, 27,3, 26,2, 19,7, 18,5, 13,1, -5,1.

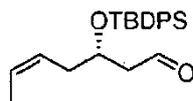
Síntesis del intermedio 58

25 A una solución de **57** (4 g, 8,33 mmol) en etanol (80 ml) se añadió en una porción PPTS (837,7 mg, 3,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y después se concentró. El residuo se diluyó con DCM y se lavó con una solución saturada de NaHCO₃. La capa orgánica se extrajo, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró. La cromatografía ultrarrápida (Hex/EtOAc, 95:1) dio el éter de sililo **58** (2,12 g, rendimiento: 69 %) como aceite incoloro.

30 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,73 - 7,69 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 5,44 - 5,38 (m, 1H), 5,21 - 5,17 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,69 - 3,64 (m, 1H), 2,32 - 2,14 (m, 2H), 1,89 - 1,78 (m, 1H), 1,70 - 1,60 (m, 1H), 1,37 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,07 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 136,2, 134,1, 130,0, 127,8, 126,3, 125,9, 72,3, 60,1, 37,7, 34,3, 27,2, 19,5, 13,0.

Síntesis del intermedio 59

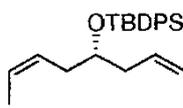


5 A una solución del alcohol **58** (2,05 g, 5,56 mmol) y TEMPO (86,87 mg, 0,56 mmol) en 25 ml de DCM se añadió (BIAB (1,97 g, 6,11 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 – 18 horas hasta que el alcohol ya no era detectable (TLC) y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (5:1 a 1:2 de Hexano/DCM), dando **59** (1.733 mg; rendimiento: 79 %) como aceite incoloro.

10 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,72 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,74 - 7,67 (m, 4H), 7,48 - 7,37 (m, 6H), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 5,32 - 5,23 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 2,51 - 2,48 (m, 2H), 2,31 - 2,27 (m, 2H), 1,43 (dd, 3H, $J = 6,9, 1,5$ Hz), 1,06 (s, 9H).

15 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 202,3, 136,1, 134,0, 130,1, 127,9, 127,4, 125,1, 69,4, 50,1, 35,1, 27,2, 19,5, 13,1.

Síntesis del intermedio 60

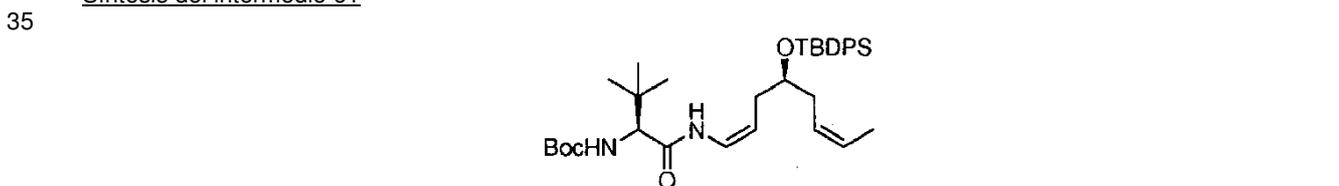


20 A una suspensión de yodometiltrifenilfosforano (3,32 g, 6,38 mmol) en THF anhidro (60 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente 6,83 ml de una solución 1M de NaHMDS en THF (6,0 ml). Después de agitar durante 2 minutos, la mezcla amarilla se enfrió hasta -78°C y después se añadió una solución de **59** (1,67 g, 4,56 mmol) en THF anhidro (40 ml). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 90 min y a temperatura ambiente durante 5 minutos, se diluyó con hexano y se filtró a través de un tapón de Celite®/ SiO_2 . El tapón se aclaró con hexano/EtOAc (10:1 a 5:1), dando el compuesto **60** (2 g, rendimiento: 89 %) en forma de un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional.

25 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,45 - 7,34 (m, 6H), 6,21 - 6,31 (m, 2H), 5,49 - 5,43 (m, 1H), 5,35 - 5,27 (m, 1H), 3,94 - 3,75 (m, 1H), 2,30 - 2,27 (m, 2H), 2,24 - 2,04 (m, 2H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,06 (s, 9H).

30 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 138,2, 136,2, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,0, 84,1, 71,9, 41,6, 34,5, 27,2, 19,6, 13,2.

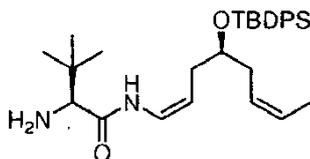
Síntesis del intermedio 61



40 Un tubo Schlenk que puede volver a cerrarse herméticamente se cargó con yoduro de cobre (I) (232,4 mg, 1,22 mmol), carbonato potásico (1,688 g, 12,23 mmol) y Boc-*terc*-LeuCONH₂ (2.474 g, 2,23 mmol), se evacuó y se cargó con argón. Se añadieron N, N-dimetiletilendiamina (0,26 ml, 2,45 mmol), yoduro de vinilo **60** (2 g, 4,08 mmol) y DMF anhidra (35 ml) en una atmósfera de argón. El tubo Schlenk se cerró herméticamente, se calentó a 90°C durante 18 h y se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla resultante se diluyó con EtOAc y se inactivó con agua. La capa orgánica se lavó con agua y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se retiró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (Hexano/EtOAc, 20:1 a 15:1). El intermedio **61** (1,06 g, rendimiento: 44 %) se obtuvo en forma de un aceite.

45 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70 - 7,67 (m, 4H), 7,43 - 7,35 (m, 6H), 7,13 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,67 (dd, 1H, $J = 10,2, 9,6$ Hz), 5,56 - 5,45 (m, 1H), 5,36 - 5,28 (m, 2H), 4,86 - 4,78 (m, 2H), 3,88 - 3,77 (m, 1H), 2,26 - 2,04 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,43 (s, 9H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

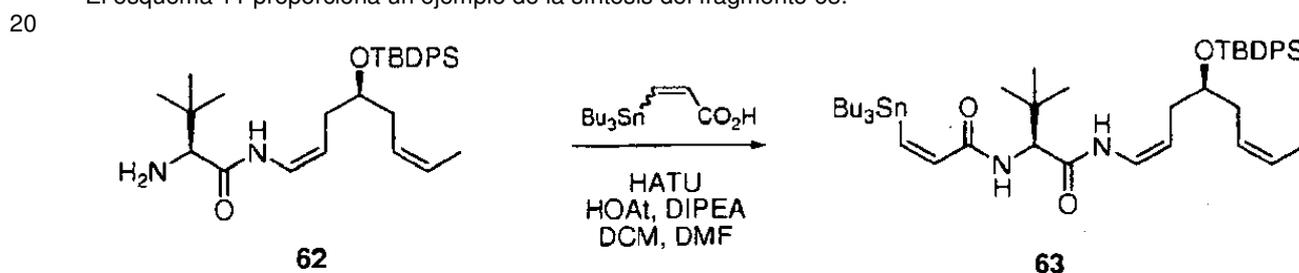
50

Síntesis del intermedio 62

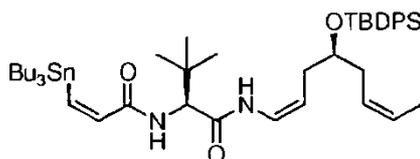
- 5 Una solución de amino derivado protegido **61** (847 mg, 1,43 mmol) en etilenglicol (50 ml) se calentó a 200 °C durante 10 - 20 min. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con DCM, se inactivó con salmuera y se vertió en agua. Se añadieron unas pocas gotas de NaOH 3 M hasta que la solución alcanzó pH 14 y después se extrajo minuciosamente con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío, proporcionando la amina primaria **62** (435 mg, 62 %) en forma de una espuma blanca tras la purificación mediante cromatografía ultrarrápida (Hexane/EtOAc 10:1 a 1:2).
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,50 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 7,70 - 7,66 (m, 4H), 7,45 - 7,33 (m, 6H), 6,67 (dd, 1H, *J* = 11,1, 9,3 Hz), 5,48 - 5,40 (m, 1H), 5,36 - 5,28 (m, 1H), 4,79 (dd, 1H, *J* = 16,2, 7,5 Hz), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,08 (s, 1H), 2,22 - 2,14 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).
- 15 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171,0, 136,1, 134,5, 129,8, 127,8, 126,3, 126,2, 122,1, 107,6, 72,6, 64,4, 34,0, 34,4, 32,8, 27,2, 26,9, 19,6, 13,2.

Ejemplo 11: Síntesis del fragmento 63

El esquema 11 proporciona un ejemplo de la síntesis del fragmento 63.



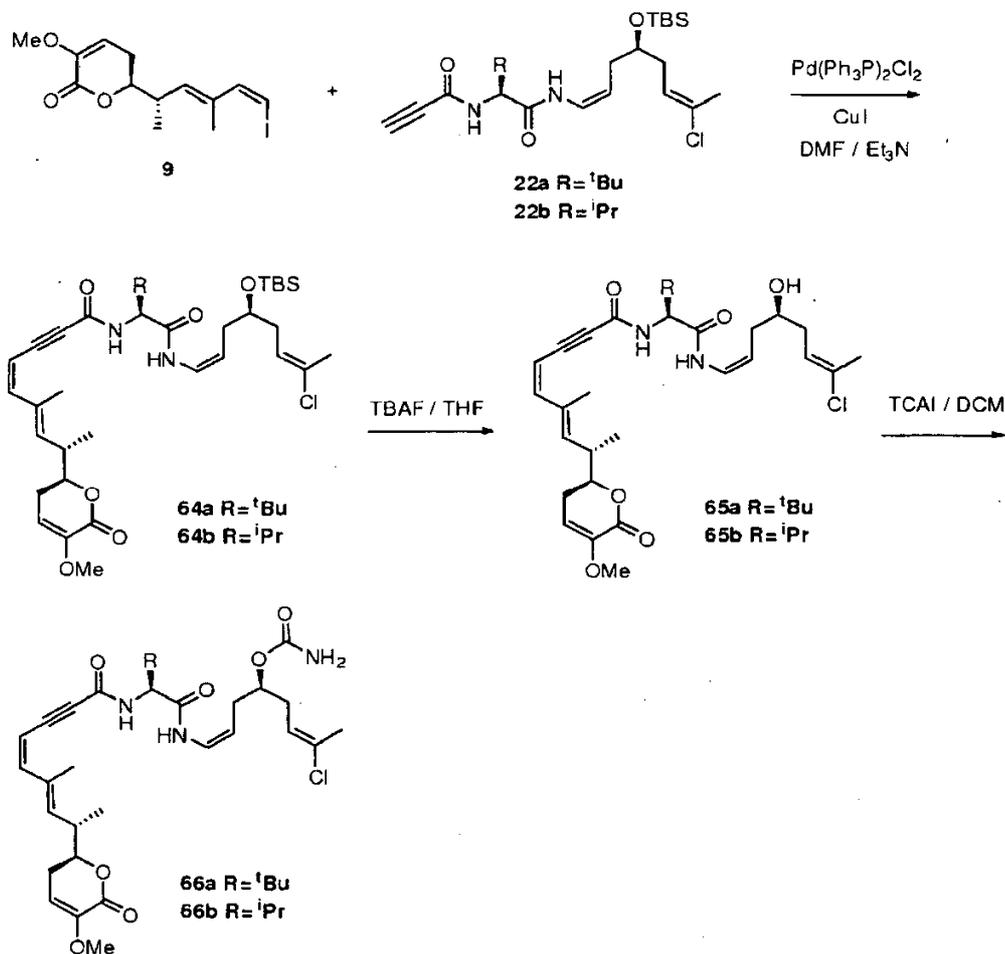
Esquema 11

Síntesis del intermedio 63

- 25
- 30 A una solución de la amina **62** (575 mg, 1,17 mmol) en DCM/DMF anhidro (4:1, 12,5 ml) se añadió una solución de ácido (Z)-3-tributilstanilpropenoico (505,6 mg, 1,4 mmol) en DCM anhidro, en atmósfera de argón y después se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió DIPEA (0,243 ml, 1 mmol), 7-hidroxibenzotriazol (HOBt) (189,2 mg, 1,4 mmol) y HATU (532,28 mg, 1,4 mmol) y tras 30 minutos se eliminó el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20:1 to 15:1 de Hexano/EtOAc), dando **63** (780,4 mg; rendimiento: 77 %) como una espuma blanca.
- 35 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,70 - 7,68 (m, 4H), 7,43 - 7,36 (m, 6H), 7,02 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 7,00 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 6,75 (d, 1H, *J* = 12,3 Hz), 6,66 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,26 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 5,57 - 5,34 (m, 1H), 5,38 - 5,28 (m, 1H), 4,83 (dd, 1H, *J* = 16,5, 7,8 Hz), 4,31 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 2,26 - 2,02 (m, 4H), 1,50 - 1,42 (m, 6H), 1,43 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,33 - 1,20 (m, 6H), 1,06 (s, 9H), 0,96 (s, 9H), 0,95 - 0,83 (m, 15H).
- 40 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,0, 166,2, 153,8, 136,3, 136,1, 134,3, 130,0, 127,8, 126,7, 126,0, 121,6, 109,0, 72,6, 60,7, 35,7, 34,0, 32,7, 29,5, 27,7, 27,2, 26,7, 19,5, 14,0, 13,2, 11,8.

Ejemplo 12

El esquema 12 proporciona la síntesis de varios compuestos de la invención.

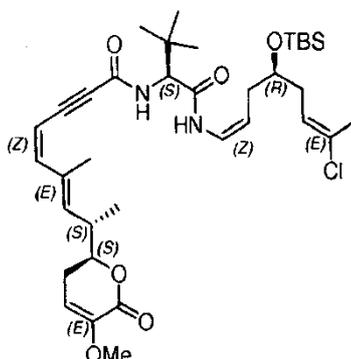


5

Esquema 12

Síntesis del intermedio 64a

10



15

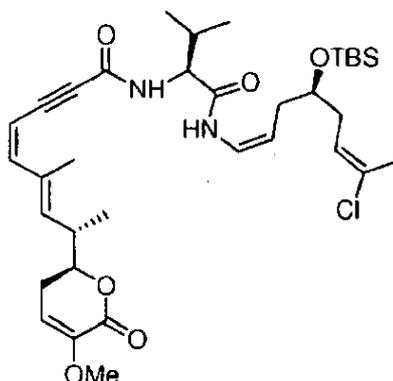
A una solución del compuesto de yodo **9** (11 mg, 0,033 mmol) en DMF/Et₃N (0,25 ml y 0,05 ml) en N₂ a -20 °C, se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,0033 mmol) y CuI (1,9 mg, 0,01 mmol). Después se añadió el compuesto **22a** (15 mg, 0,03 mmol en 0,1 ml de DMF) y la mezcla de reacción se agitó a -20 °C a temperatura ambiente durante 3 horas. El producto bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (mezcla de acetato de etilo/hexano) dio **64a** (10 mg, rendimiento: 46 %).

20

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,75 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,70 (t, 1H, J = 10,2 Hz), 6,50 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 4,87 (q, 1H, J = 8,1 Hz), 4,37 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,21 (m,

1H), 3,77 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,20 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Síntesis del intermedio 64b



5

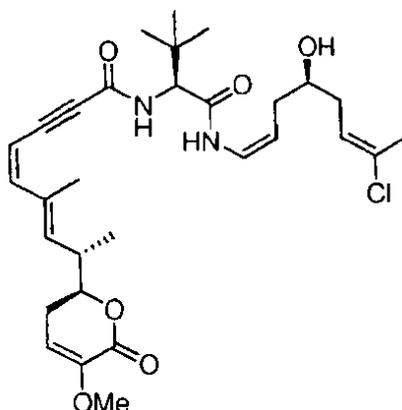
A una solución del compuesto **9** (40 mg, 0,113 mmol) en DMF/Et₃N (1 ml y 0,19 ml) se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (7,9 mg, 0,113 mmol) y CuI (6,5 mg, 0,034 mmol). Después se añadió el compuesto **22b** (050 mg, 0,113 mmol in 0,4 ml de DMF)) y la reacción se agitó a -20 °C a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (mezcla de acetato de etilo/hexano) dio **64b** puro (40 mg, rendimiento: 54 %).

10

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,77 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 6,75 (t, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,41 - 6,36 (m, 2H), 5,64 - 5,56 (m, 3H), 5,46 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 4,86 (q, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,31 (dd, 1H, $J = 8,4; 6,6$ Hz), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92 - 2,81 (m, 1H), 2,44 - 2,39 (m, 2H), 2,22 - 2,12 (m, 5H), 2,10 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,99 (dd, 6H, $J = 9,3; 6,9$ Hz), 0,89 (s, 9H), 0,0080 (s, 3H), 0,0064 (s, 3H).

15

Síntesis del compuesto 65a



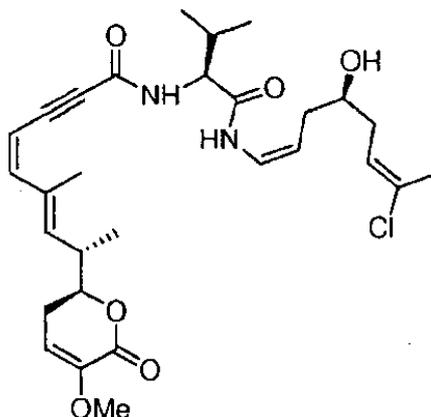
20

A una solución de **64a** (15 mg, 0,022 mmol) en THF anhidro (0,5 ml) en N₂ a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,044 ml, 0,044 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **65a** (5 mg; rendimiento: 42 %).

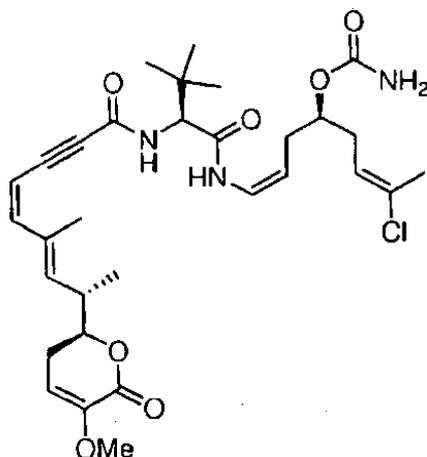
25

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,78 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,77 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 12,3$ Hz), 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 4,90 (q, 1H, $J = 8,7$ Hz), 4,29 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,23 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,66 (bs, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,21 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H).

30

Síntesis del compuesto 65b

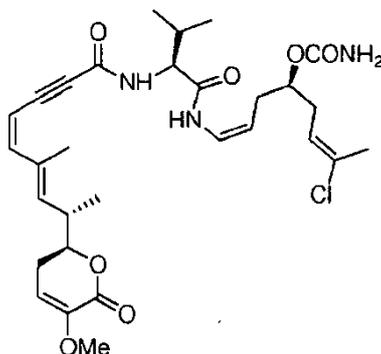
- 5 A una solución de **64b** (15 mg, 0,06 mmol) en THF anhidro (0,9 ml) en N₂ a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,12 ml, 0,067 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se inactivó con NH₄Cl y se extrajo con CH₂Cl₂. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (mezcla de acetato de etilo/hexanos) dio **65b** puro (15 mg, rendimiento: 45 %).
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,95 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 6,77 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,60 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,38 (d, 1H, *J* = 12,6 Hz), 5,64 - 5,60 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 4,88 (q, 1H, *J* = 8,4 Hz), 4,34 (dd, 1H, *J* = 8,7; 7,2 Hz), 4,27 - 4,20 (m, 1H), 3,82 - 3,74 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92 - 2,82 (m, 1H), 2,45 - 2,38 (m, 2H), 2,11 - 2,04 (m, 5H), 1,57 - 1,45 (m, 6H), 1,28 - 1,23 (m, 3H), 1,15 (d, 6H, *J* = 6,6 Hz).

15 Síntesis del compuesto 66a

- 20 A una solución de **65a** (3,5 mg, 0,0062 mmol) en DCM anhidro (0,45 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (1 μl, 0,0075 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro (100 mg). La mezcla se agitó durante 30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 2:1 a 1:2), dando el compuesto **66a** (2,5 mg, rendimiento: 70 %).
- 25 RMN de ¹H- (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,72 (d, 1H, *J* = 10,5 Hz), 6,84 (t, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,66 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 6,38 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,60 (m, 3H), 5,46 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 4,82 (q, 1H, *J* = 8,0 Hz), 4,42 (m, 2H), 4,22 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,88 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 6H), 2,10 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,05 (s, 9H).
- EM (ES) (m/z) 604,2 [M+1]⁺, 626,2 (M+Na⁺).

30

Síntesis del compuesto 66b



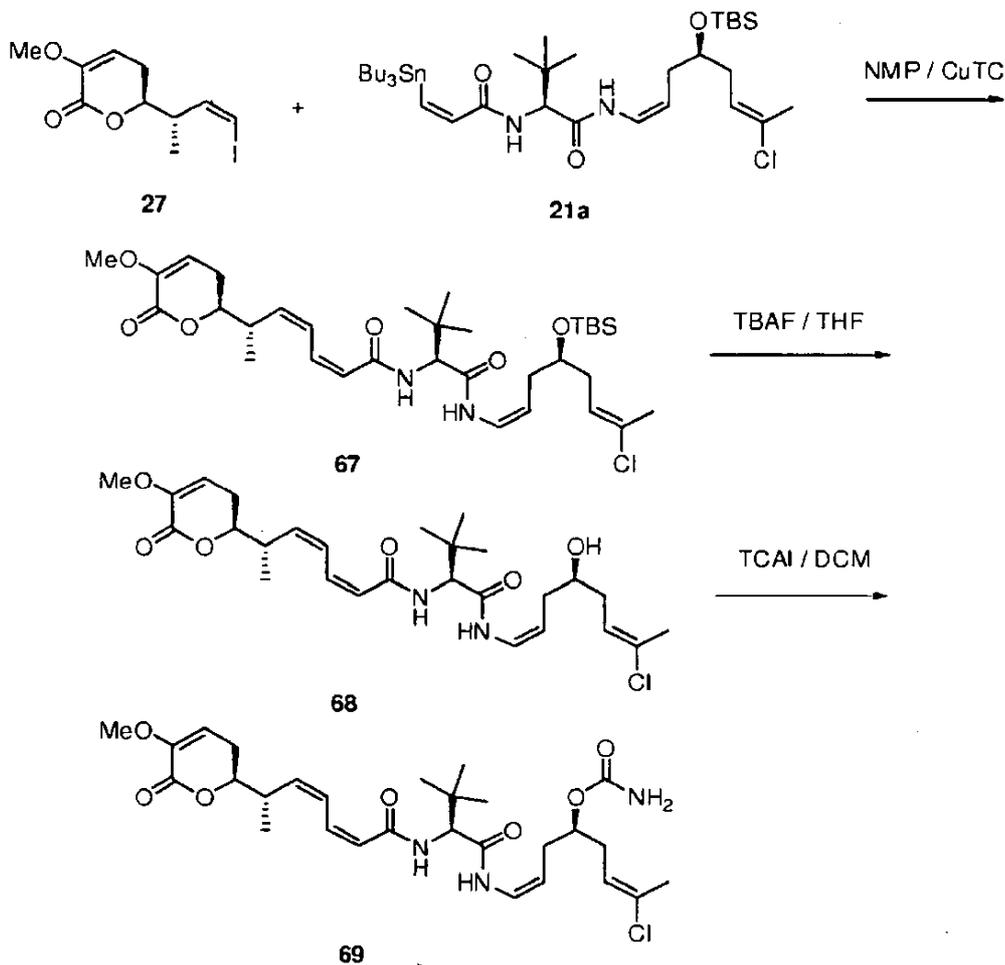
5 A una solución de **65b** (32 mg, 0,06 mmol) en CH_2Cl_2 (4,2 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (8,5 μl , 0,072 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió alúmina neutra (450 mg) en agitación durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró sobre alúmina usando una mezcla de CH_2Cl_2 / MeOH 1:1 y después de la evaporación del filtrado a presión reducida, el producto se purificó mediante cromatografía en columna (mezclas de hexano/EOAct), dando **66b** puro (12 mg, rendimiento: 35 %).

10 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,90 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 6,84 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,74 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,64 - 5,58 (m, 3H), 5,45 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,38 (br s, 2H), 4,86 - 4,78 (m, 1H), 4,44 - 4,39 (m, 2H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,96 - 2,84 (m, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 2H), 2,37 - 2,30 (m, 5H), 2,18 - 2,04 (m, 6H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,00 - 0,96 (m, 6H).

15

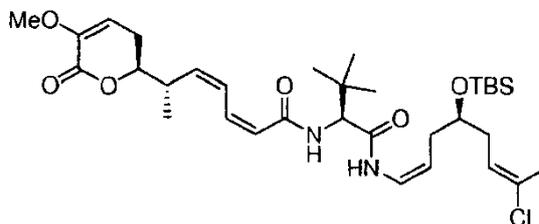
Ejemplo 13

El esquema 13 proporciona la síntesis de varios compuestos de la invención.



20

Esquema 13

Síntesis del compuesto 67

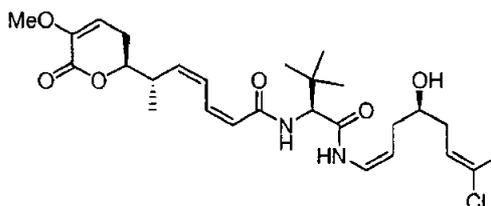
5

A una solución de del alquenilestannano **21a** (50 mg, 0,07 mmol) y yodo **27** (24,8 mg, 0,08 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (1 ml) a 0 °C, se le añadió tifenocarboxilato de cobre (CuTC) (19,2 mg, 0,1 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0, 5 N (3 x 5 ml) . La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 10:1 to 6:1 dando el trieno **67** (19 mg, rendimiento: 44 %) como un aceite.

10

15

RMN de ^1H - (CDCl₃, 300 MHz) δ : 7,73 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,41 (dd, 1 H, $J = 11,7, 11,1$ Hz), 6,77 - 6,68 (m, 2H), 6,37 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,74 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,61 - 5,52 (m, 3H), 4,87 - 4,79 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,21 - 4,14 (m, 1H), 3,79 - 3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,09 - 2,99 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,20 - 2,10 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

Síntesis del compuesto 68

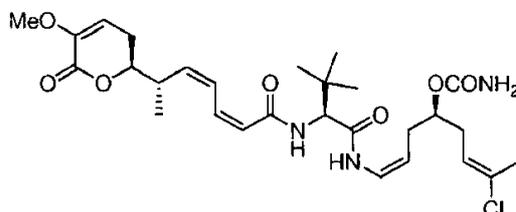
20

A una solución de **67** (18 mg, 0,03 mmol) en THF anhidro (0,42 ml) en N₂ a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,05 ml, 0,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **68** (16 mg; rendimiento: 80 %) como un aceite.

25

30

RMN de ^1H - (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,90 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,42 (dd, 1 H, $J = 11,7, 11,1$ Hz), 6,78 - 6,69 (m, 2H), 6,59 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,75 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,64 - 5,53 (m, 3H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,11 - 3,01 (m, 1H), 2,39 - 2,35 (m, 2H), 2,24 - 2,14 (m, 4H), 2,03 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 69

35

A una solución de **68** (15 mg, 0,02 mmol) en DCM anhidro (0,3 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (4,1 μl , 0,64 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro (450 mg). La mezcla se agitó durante 30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 to 2:1), dando el compuesto **69** (14 mg, rendimiento: 86 %).

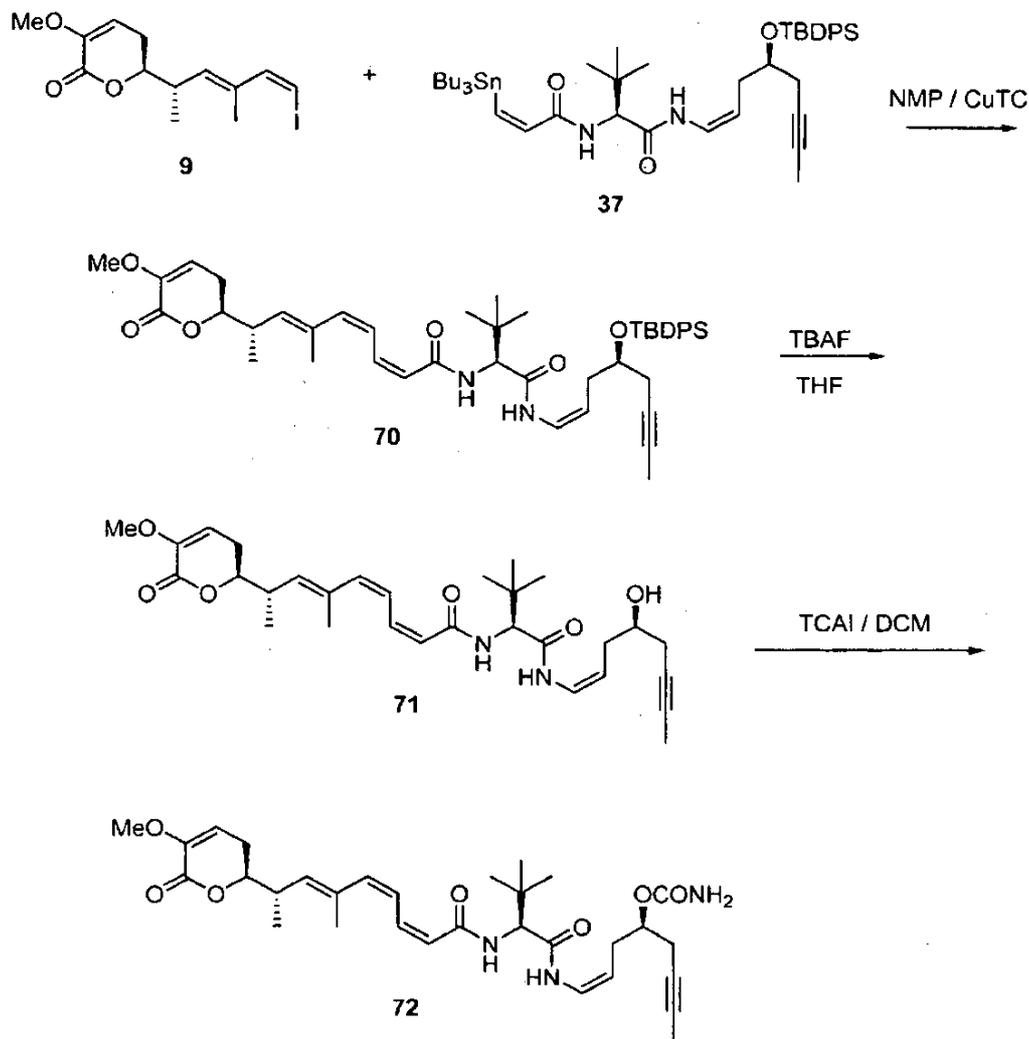
40

45

RMN de ^1H - (CDCl₃, 300 MHz) δ : 8,89 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,45 (m, 1H), 6,87 - 6 - 71 (m, 2H), 6,53 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 5,75 (m, 2H), 5,60 - 5,57 (m, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,40 - 4,37 (m, 2H), 4,19 (dd, 1H, $J = 9,3, 9,5$ Hz), 3,66 (s, 3H), 3,06 (m, 1H), 2,40 - 2,30 (m, 5H), 2,15 - 2,08 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, $J = 4,2$ Hz), 1,04 (s, 9H).
RMN de ^{13}C (CDCl₃, 75,5 MHz) δ : 168,1, 165,9, 161,4, 157,7, 145,2, 138,3, 135,2, 132,0, 125,9, 124,5, 122,3, 121,8, 108,1, 105,2, 81,4, 75,1, 60,7, 55,4, 36,1, 35,0, 32,9, 30,8, 26,7, 26,3, 21,0, 17,0

Ejemplo 14

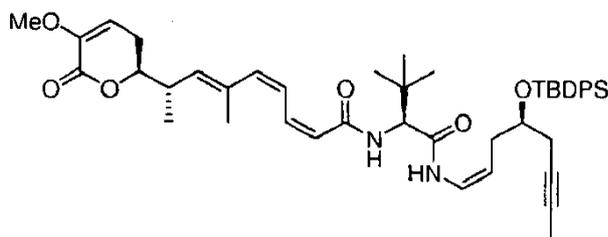
El esquema 14 proporciona la síntesis de varios compuestos de la invención.



5

Esquema 14

Síntesis del compuesto 70



10

A una solución de del alqueniéstannano **37** (94 mg, 0,112 mmol) y **9** (47 mg, 0,135 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (NMP) (1,1 ml) a 0 °C, se le añadió tifenocarboxilato de cobre (CuTC) (32,2 mg, 0,168 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0, 5 N (3 x 15 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 2:1 to 1:1) dando el trieno **70** (81,4 mg g, rendimiento: 79 %) como aceite.

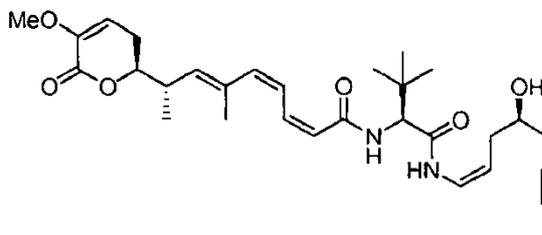
15

RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,74 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,44 - 7,38 (m, 6H), 7,22 (dd, 1H, J = 12,3, 11,4 Hz), 6,86 (dd, 1H, J = 11,7, 11,4 Hz), 6,70 (dd, 1H, J = 9,9, 9,3 Hz), 6,40 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 11,4 Hz), 5,66 (d, 1 H, J = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 5,4, 3,9 Hz), 5,26 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,3

20

(d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 3H), 2,28 - 2,20 (m, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 71



5

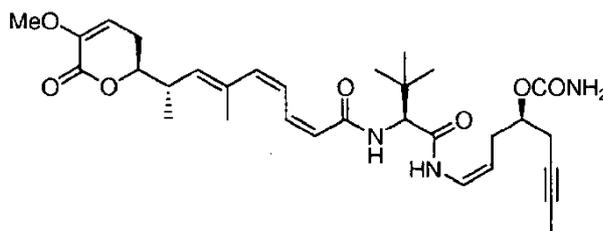
A una solución de **70** (77,2 mg, 0,106 mmol) en THF anhidro (7,5 ml) en N_2 a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,2 ml, 0,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **71** (25 mg; rendimiento: 44 %) como un aceite.

10

RMN de 1H - ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,79 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 7,28 - 7,22 (m, 1H), 6,85 (t, 1H, $J = 11,7$ Hz), 6,73 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,58 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,12 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,68 - 5,61 (m, 2H), 5,26 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 4,86 (q, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,38 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,20 - 4,18 (m, 1H), 3,78 - 3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,10 (br s, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,41 - 2,14 (m, 6H), 1,82 (s, 6H), 1,14 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H).

15

Síntesis del compuesto 72



20

A una solución de **71** (21,6 mg, 0,0443 mmol) en DCM anhidro (3,1 ml) a $0^\circ C$, se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (6,4 μl , 0,053 mmol). La reacción se agitó a $0^\circ C$ durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 2:1 a 1:2). El compuesto **72** (19,1 mg, rendimiento: 76 %) se obtuvo como un sólido blanco.

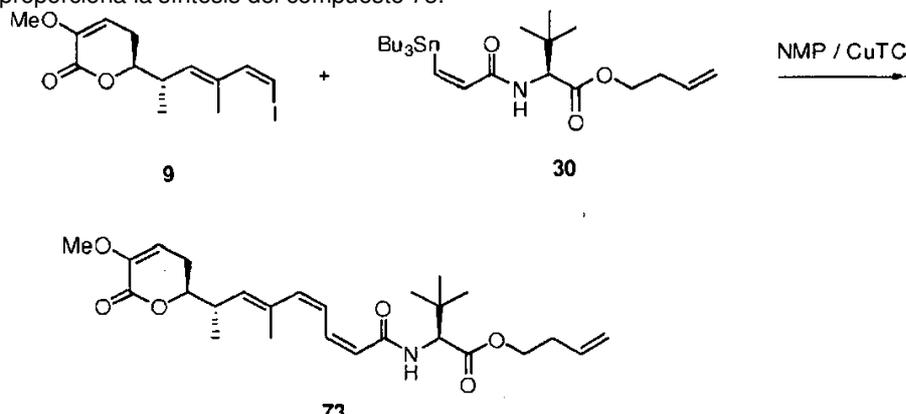
25

RMN de 1H - ($CDCl_3$, 500 MHz) δ : 8,61 (d, 1H, $J = 11,1$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J = 11,4$ Hz), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,52 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,15 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,69 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,62 - 5,61 (m, 1H), 5,45 (br s, 2H), 5,28 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,87 - 4,78 (m, 1H), 4,53 - 4,45 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,87 - 2,80 (m, 1H), 2,44 - 2,17 (m, 6H), 1,81 (s, 6H), 1,16 (d, 3H, $J = 6,5$ Hz), 1,04 (s, 9H).

30

Ejemplo 15

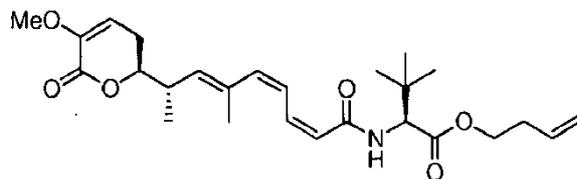
El esquema 15 proporciona la síntesis del compuesto 73.



35

Esquema 15

Síntesis del compuesto 73

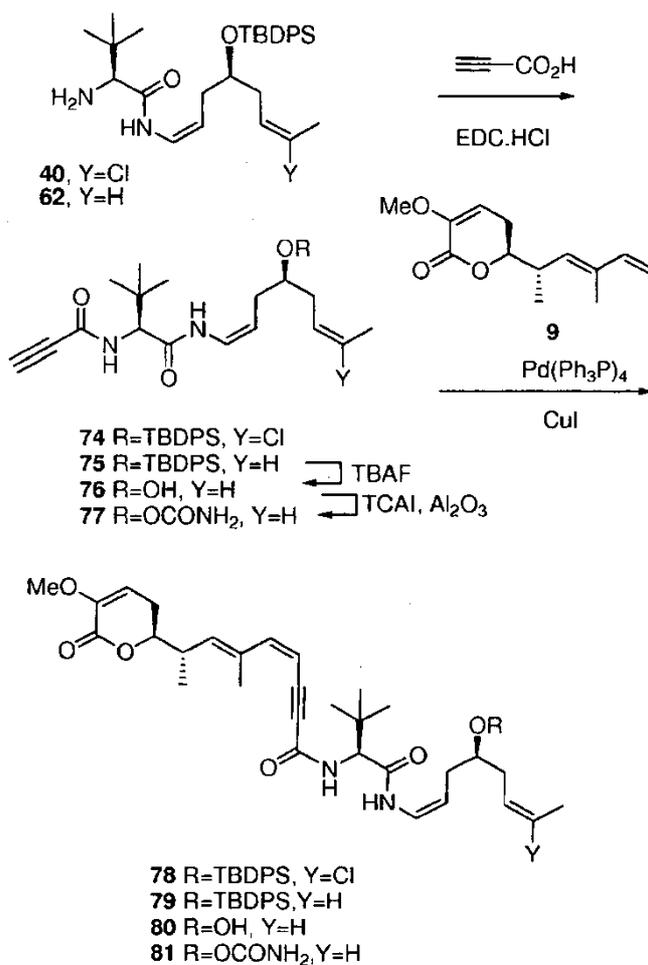


- 5 A una solución de **30** (40mg, 0,076 mmol) y **9** (31 mg, 0,09 mmol) en NMP (0,8 ml) a 0 °C, se añadió tioenocarboxilato de cobre (CuTC, 22 mg, 0,11 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 horas y una hora a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 (20 ml) y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0, 5 N (3 x 10 ml). Después de secar y evaporar el disolvente a presión reducida, la sustancia en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de acetato de etilo/hexanos), dando el compuesto **73** puro (6 mg, rendimiento: 17 %).
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,27 (t, 1H, J=11,46 Hz), 6,90 (t, 1H, J = 11,52Hz), 6,16 (d, 1H, J= 11,7), 6,03 (d, 1H, J= 9,55 Hz), 5,84 - 5,70 (m, 1H), 5,67 - 5,60 (m, 2H), 5,28 (d, 1H, J = 10,66 Hz), 5,14 - 5,06 (m, 2H), 4,53 (d, 1H, J = 9,41 Hz), 4,22 - 4,10 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,91 - 2,81 (m, 1H), 2,47 - 2,34 (m, 4H), 1,84 (s, 3H), 1,16 (d, 3H, J = 6,65Hz), 0,99 (s, 9H).

15

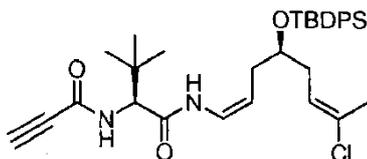
Ejemplo 16

El esquema 16 proporciona la síntesis de varios compuestos de la presente invención.

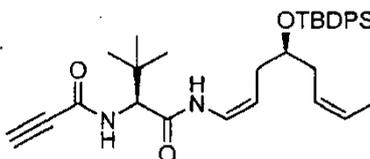


20

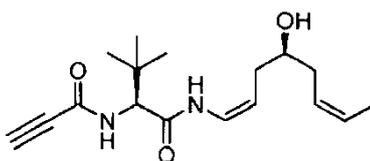
Esquema 16

Síntesis del compuesto 74

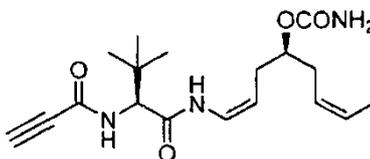
- 5 A una solución de **40** (2,7 g, 5,12 mmol) y ácido propiónico (0,41 ml, 6,66 mmol) en DCM anhidro (51 ml) a 0 °C, se añadió N- (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato EDC (1,23 g, 6,4 mmol), La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla en bruto se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Los filtrados combinados se lavaron con H₂O. Después de secar y evaporar el disolvente a presión reducida, la sustancia en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (mezcla de acetato de EtOAc/hexanos), dando el compuesto **74** (2,25 g, rendimiento: 10
 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,47 - 7,36 (m, 6H), 6,96 (d, 1H, J = 10,5 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 9,2 Hz), 6,62 (t, 1H, J = 8,9 Hz), 5,52 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 4,79 (q, 1H, J = 8,6 Hz), 4,27 (d, 1H, J = 9,4 Hz), 3,83 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,19 - 2,04 (m, 4H), 1,87 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

15 Síntesis del intermedio 75

- 20 A una solución de ácido propiónico (45 µl, 0,726 mmol), amina 62 (275 mg, 0,56 mmol en DCM anhidro (5,6 ml) enfrió hasta 0 °C en argón y se añadió N- (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato EDC (134 mg, 0,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después a 23 °C durante 3 horas, se inactivó con agua y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:10 a 3:1 de Hexano/EtOAc), dando el **75** (260 mg, rendimiento: 85 %),
 25 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,69 - 7,67 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 7,08 (d, 1H, J = 10,2 Hz), 6,67 - 6,61 (m, 2H), 5,53 - 5,45 (m, 1H), 5,35 - 5,26 (m, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,26 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 2,80 (s, 1H), 2,26 - 2,05 (m, 4H), 1,44 (d, 3H, J = 7,8 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).

30 Síntesis del intermedio 76

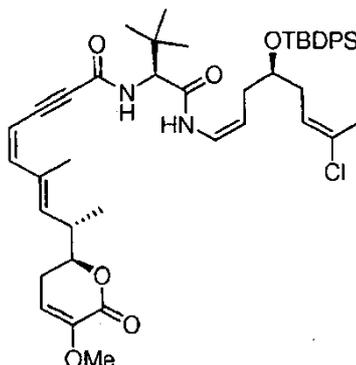
- 35 A una solución de **75** (244,3 mg, 0,45 mmol) en THF anhidro (5 ml) en N₂ a 0 °C se añadió TBAF 1M (0,54 ml, 0,54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **76** (94,1 mg; rendimiento: 69 %) en forma de un aceite amarillo claro.
 40 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,02 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,09 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,9 Hz), 5,65 - 5,57 (m, 1H), 5,43 - 5,35 (m, 1H), 4,93 - 4,85 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,78 - 3,70 (m, 1H), 2,87 (s, 1H), 2,32 - 2,12 (m, 4H), 1,61 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).
 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 167,7, 152,4, 127,7, 126,0, 123,5, 109,4, 77,3, 74,9, 72,1, 61,3, 35,4, 34,7, 33,2, 26,8, 13,3.

45 Síntesis del intermedio 77

A una solución de **76** (48,6 mg, 0,159 mmol) en DCM anhidro (1,6 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (23,0 μ l, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro (250 mg). La mezcla se agitó durante 60 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de diclorometano/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó a presión reducida dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:100), dando el compuesto **77** (43 mg, 77 % de rendimiento) como un sólido blanco.:

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,02 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 7,12 (bs, 1H), 7,04 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,98 (bs, 1H), 6,80 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz), 5,63 - 5,53 (m, 1H), 5,42 - 5,33 (m, 1H), 4,86 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,48 - 4,30 (m, 1H), 4,39 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 2,87 (s, 1H), 2,46 - 2,43 (m, 1H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,18 - 2,11 (m, 1H), 1,61 (d, 3H, $J = 6,0$ Hz), 1,00 (s, 9H).

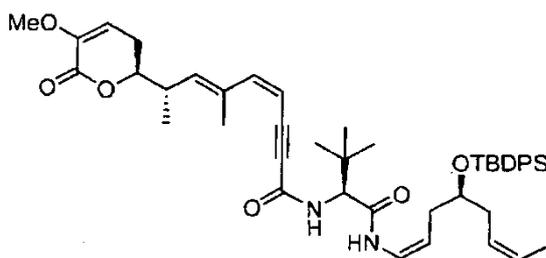
Síntesis del compuesto 78



A una solución del compuesto de yodo **9** (300 mg, 0,86 mmol) en diisopropilamina (4,3 ml) en N_2 a temperatura ambiente se añadió Pd (Ph_3P) $_2\text{Cl}_2$ (20 mg, 0,017 mmol) y CuI (6,4 mg, 0,034 mmol). Después se añadió en porciones **74** (500 mg, 0,86 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 3:1 a 1:1) dando el compuesto **78 puro** (580 mg, rendimiento: 85 %) como un sólido amarillo.

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,67 (m, 4H), 7,48 - 7,37 (m, 6H), 7,75 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,65 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz), 6,46 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 6,38 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,64 - 5,48 (m, 3H), 5,43 (d, 1H, $J = 12,1$ Hz), 4,78 (q, 1H, $J = 7,7$ Hz), 4,28 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,20 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,86 (m, 1H), 2,40 (m, 2H), 2,14 (m, 4H), 2,09 (s, 3H), 1,86 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).

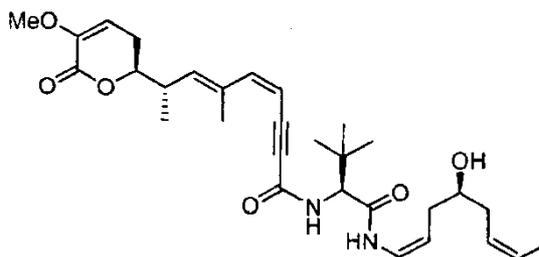
Síntesis del compuesto 79



A una solución del compuesto **9** (113 mg, 0,325 mmol) en DIPA (1,6 ml) a 23 $^\circ\text{C}$ se añadió Pd (Ph_3P) $_2\text{Cl}_2$ (7 mg, 0,006 mmol) y CuI (2,5 mg, 0,013 mmol). Después se añadió **75** (195 mg, 0,358 mmol) y la reacción se agitó a 23 $^\circ\text{C}$ durante 3 horas. La mezcla en bruto se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:3 a 1:1 de EtOAc/hexano), dando el **79 puro** (180 mg, rendimiento: 70 %).

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,67 - 7,64 (m, 4H), 7,60 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 6,66 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,59 (dd, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,31 (d, 1H, $J = 12,6$ Hz), 5,62 - 5,54 (m, 2H), 5,42 - 5,37 (m, 1H), 5,32 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,30 - 5,23 (m, 1H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 3,86 - 3,78 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,88 - 2,80 (m, 1H), 2,41 - 2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 1,39 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,13 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 167,5, 161,7, 153,3, 148,2, 145,4, 138,2, 136,1, 135,7, 134,4, 129,9, 127,8, 127,8, 126,5, 126,1, 121,6, 109,5, 108,5, 103,1, 88,2, 85,1, 81,7, 72,6, 60,8, 55,6, 37,2, 35,6, 34,1, 32,6, 27,2, 26,7, 26,6, 19,5, 16,4, 15,5, 13,1. (un Csp 2 no localizado).

Síntesis del compuesto 80

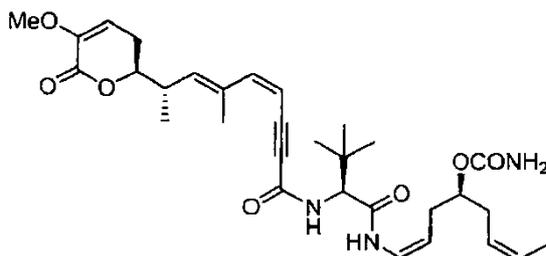
5 A una solución del compuesto **9** (52 mg, 0,15 mmol) en DIPA (0,6 ml) a 23 °C se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (3,5 mg,, 0,003 mmol) y CuI (1,14 mg, 0,006 mmol). Después, se añadió **76** (45,5 mg, 0,15 mmol) en 0,4 ml de DIPA y la reacción se agitó a 23°C durante 120 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano/MeOH 100:1 a 20: 1) dando **80** puro (59,5 mg, rendimiento: 75 %) como un aceite incoloro.

10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,94 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 6,75 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,69 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 6,37 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,68 - 5,57 (m, 3H), 5,44 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,43 - 5,35 (m, 1H), 4,95 - 4,87 (m, 1H), 4,34 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,91 - 2,78 (m, 1H), 2,63 (bs, 1H), 2,43 - 2,38 (m, 2H), 2,32 - 2,11 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).

15 RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,5, 161,5, 153,2, 147,9, 145,1, 137,8, 135,4, 127,8, 125,5, 123,6, 109,0, 108,3, 103,0, 88,0, 84,7, 81,4, 72,0, 61,1, 55,4, 37,0, 35,2, 34,5, 32,8, 26,6, 26,4, 16,2, 15,3, 13,0.
EM (ES) *m/z* 549,2 [M+Na]⁺.

Síntesis del compuesto 81

20



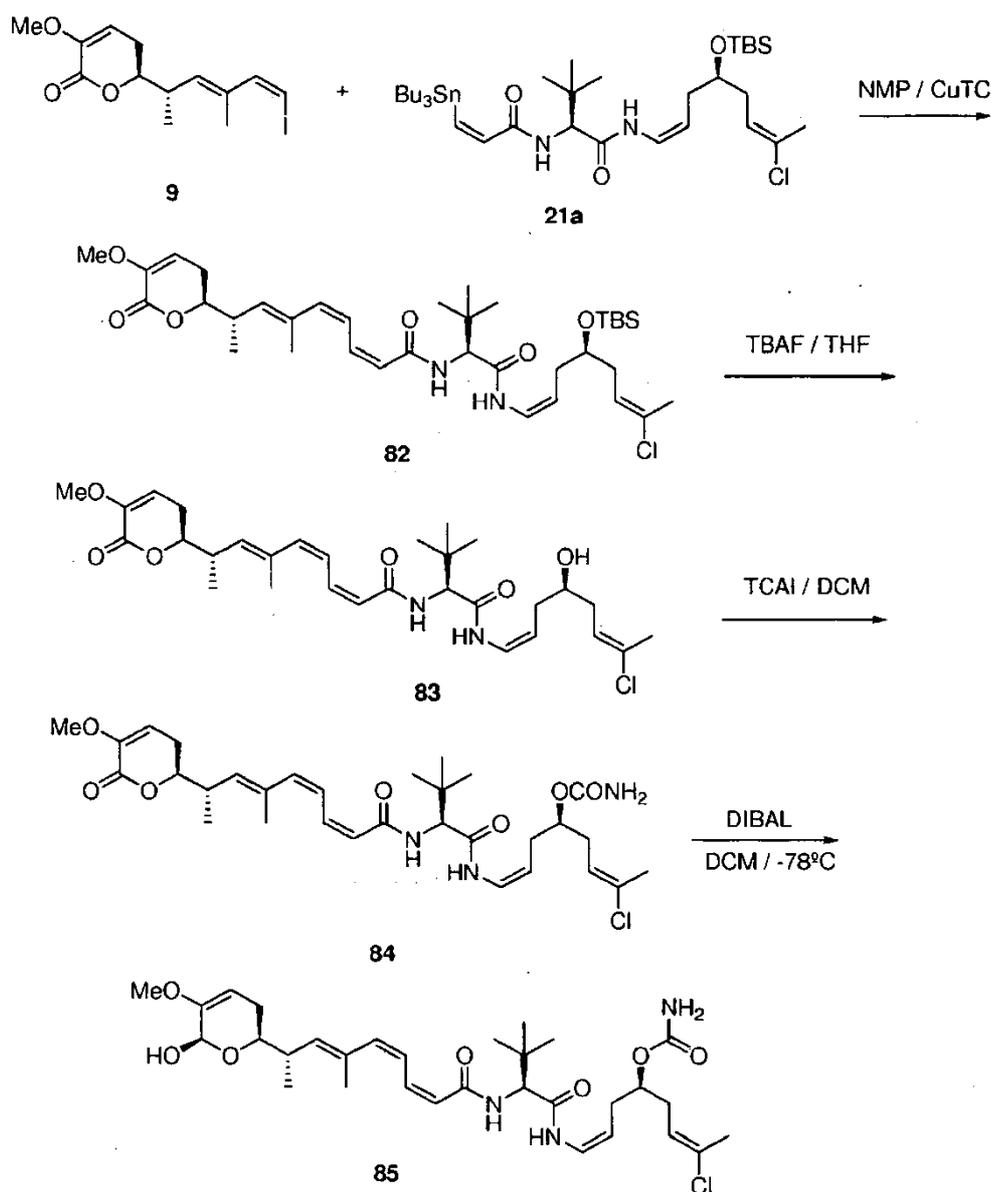
25 A una solución del compuesto **9** (43 mg, 0,123 mmol) en DIPA (0,6 ml) a 23 °C se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (2,8 mg, 0,0025 mmol) y CuI (1,0 mg, 0,005 mmol). Después, se añadió **77** (43 mg, 0,123 mmol) en 0,4 ml de DIPA y la reacción se agitó a 23°C durante 120 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (diclorometano / EtOAc/hexano 100:1 a 20:1), dando el **81** puro (38 mg, rendimiento: 54 %) como un aceite incoloro.

30 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 9,00 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 6,81 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz), 6,73 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 6,38 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,63 - 5,56 (m, 5H), 5,45 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 5,43 - 5,36 (m, 1H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,42 - 2,31 (m, 5H), 2,18 - 2,09 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,15 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).

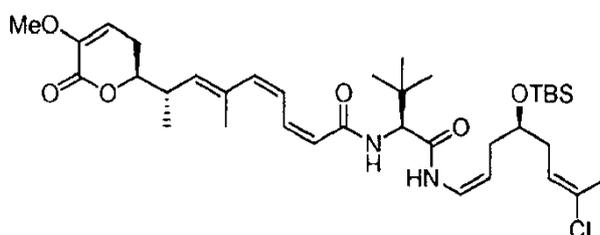
Ejemplo 17

35

El esquema 17 proporciona la síntesis de varios compuestos de la presente invención con la excepción de los compuestos 82, 83, 84 y 85 ya no conformes a la presente invención.



Esquema 17

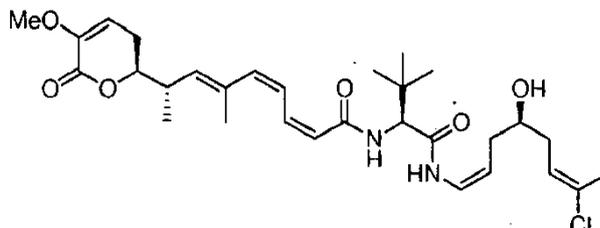
5 Síntesis del compuesto 82

- 10 A una solución de del alquenilestannano **21a** (1,1 g, 1,47 mmol) y **9** (0,62 g, 1,77 mmol) en 1-metil-2-pirolidinona (NMP) (14,7 ml) a 0 °C, se le añadió tifenocarboxilato de cobre (CuTC) (422 mg, 2,2 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de
- 15 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,89 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,22 (dd, 1H, $J = 12,3, 11,4$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,70 (dd, 1H, $J = 9,9, 9,3$ Hz), 6,35 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,66 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz),

5,60 (dd, 1H, $J = 5,4, 3,9$ Hz), 5,55 (br t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 5,26 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,3 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,20 - 4,16 (m, 1H), 3,77 - 3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,89 - 2,77 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 2H), 2,19 - 2,13 (m, 4H), 2,00 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,13 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,86 (s, 9H), 0,4 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,5, 166,4, 161,8, 145,4, 140,3, 137,3, 134,4, 134,3, 131,0, 124,3, 124,1, 122,4, 121,2, 108,7, 108,4, 82,0, 71,6, 60,6, 55,6, 37,5, 36,5, 35,1, 33,8, 26,5, 26,0, 21,3, 18,3, 17,4, 16,9, -4,3, -4,4.

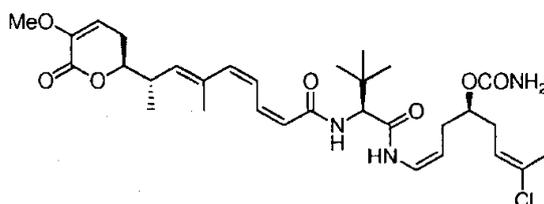
Síntesis del compuesto 83



A una solución de **82** (275 mg, 0,41 mmol) en THF anhidro (6 ml) en N_2 a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,82 ml, 0,82 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **83** (175 mg; rendimiento: 77 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 9,00 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 7,25 (dd, 1H, $J = 12,0, 11,4$ Hz), 6,86 (dd, 1H, $J = 11,7, 11,4$ Hz), 6,72 (dd, 1H, $J = 9,6, 8,7$ Hz), 6,68 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,13 (d, 1H, $J = 11,7$ Hz), 5,68 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,63 - 5,58 (m, 2H), 5,27 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 4,85 - 4,76 (m, 1H), 4,42 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,70 - 3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,48 (br s, 1H), 2,89 - 2,75 (m, 1H), 2,42 - 2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,11 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 84

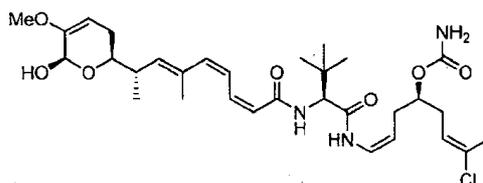


A una solución de **83** (300 mg, 0,53 mmol) en DCM anhidro (7,5 ml) a 0°C , se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (76 μl , 0,64 mmol). La reacción se agitó a 0°C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 to 2:1), dando el compuesto **84** (0,26 g, rendimiento: 81 %) como un sólido blanco.

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,78 (d, 1H, $J = 10,8$ Hz), 7,30 (dd, 1H, $J = 11,6, 11,6$ Hz), 6,91 (dd, 1H, $J = 11,6, 11,6$ Hz), 6,84 (br dd, 1H, $J = 10,8, 9,7$ Hz), 6,51 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,17 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 5,70 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz), 5,63 (dd, 1H, $J = 6,5, 2,6$ Hz), 5,61 (br t, 1H, $J = 6,8$ Hz), 5,29 (d, 1H, $J = 9,8$ Hz), 4,80 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 4,24 (ddd, 1H, $J = 11,5, 7,1, 4,1$ Hz), 3,66 (s, 3H), 2,85 (ddq, 1H, $J = 9,8, 7,1, 6,7$ Hz), 2,46 (m, 1H), 2,45 (ddd, 1H, $J = 17,3, 11,5, 2,6$ Hz), 2,37 (ddd, 1H, $J = 17,3, 6,5, 4,1$ Hz), 2,33 (m, 2H), 2,09 (ddd, 1H, $J = 14,1, 8,4, 8,1$ Hz), 2,06 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,15 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,04 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,2, 166,3, 161,6, 157,2, 145,2, 140,2, 137,6, 134,1, 133,7, 132,0, 124,6, 124,5, 122,4, 120,7, 108,2, 105,0, 81,9, 74,9, 60,8, 55,4, 37,1, 34,7, 33,0, 30,7, 26,7, 26,1, 21,0, 17,1, 16,3.

Síntesis del compuesto 85



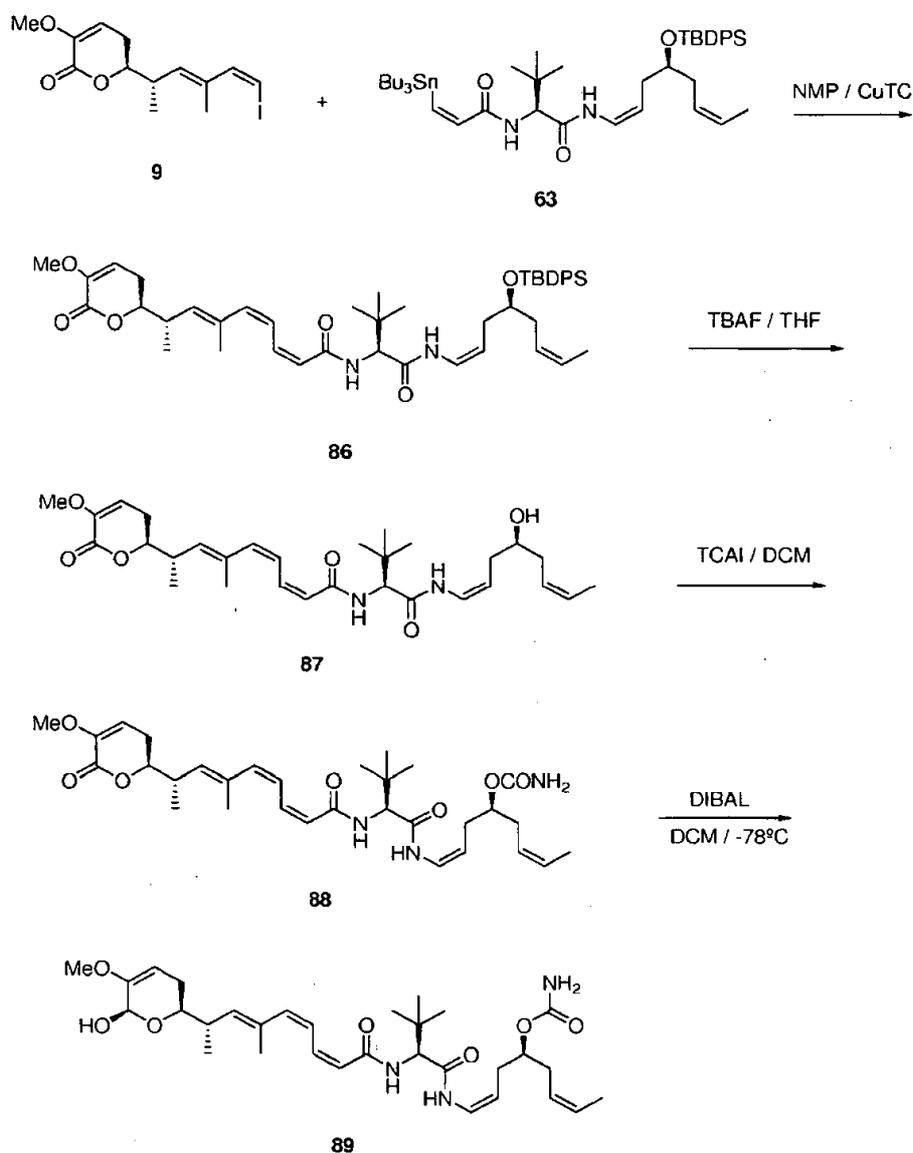
Sobre una solución del compuesto **84** enfriada hasta -78°C (10 mg, 0,016 mmol) en diclorometano anhidro (0,3 ml) en una atmósfera de argón, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) 1 M en tolueno (0,02 ml, 0,231 mmol) y la mezcla se agitó a -78°C . Después de 2 horas, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y

se diluyó con diclorometano (2 ml) . Esta mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y después, la fase orgánica se retiró por decantación. El residuo acuoso se extrajo con más cantidad de diclorometano adicional (2 x 4 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na₂SO₄) y el disolvente se evaporó. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 2:1 a 1:2)) dando el compuesto **85** (5 mg, rendimiento

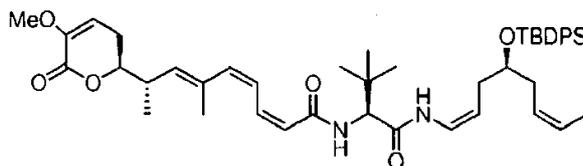
5 50 %) de cómo un aceite incoloro..
 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,57 (d, 1H, J = 10,9 Hz), 7,19 (t, 1H, J = 11,3 Hz), 6,92 (t, 1H, J = 11,4 Hz), 6,82 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,38 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 6,18 (d, 1H, J = 11,5 Hz), 5,64 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 5,60 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 5,27 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 4,81 (m, 2H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1H, J = 9,5 Hz), 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,21 (d, 1H, J = 3,1 Hz), 2,61 (m, 1H), 2,46 - 2,29 (m, 3H), 2,14 - 2,08 (m, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,81 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, J = 6,7 Hz), 1,05 (s, 9H).

Ejemplo 18

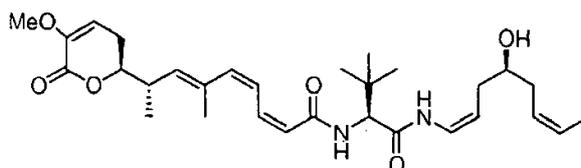
El esquema 18 proporciona la síntesis de varios compuestos de la presente invención con la excepción de los compuestos 86, 87, 88 y 89 ya no conformes a la presente invención.



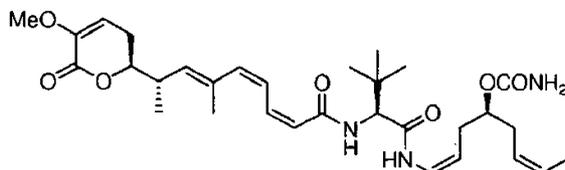
Esquema 18

Síntesis del compuesto 86

- 5 A una solución de alquenilestannano **63** (780,4 mg, 0,904 mmol) y **9** (377,4 mg, 1,085 mmol) en NMP (9 ml) a 0 °C, se añadió tiofenocarboxilato de cobre (258,5 mg, 1,36 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y 20 min a temperatura ambiente. Después, la mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de alúmina neutra, se lavó con EtOAc/Éter 50:50 y los filtrados combinados se lavaron con HCl 0, 5 N (3 x 10 ml). La solución orgánica se secó y se evaporó dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 5:1 to 1:1 dando el trieno **86** (459,7 mg g, rendimiento: 66 %) como aceite.
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,66 - 7,64 (m, 4H), 7,43 - 7,32 (m, 7H), 7,23 (t, 1H, *J* = 11,7 Hz), 6,85 (t, 1H, *J* = 11,7 Hz), 6,62 (dd, 1H, *J* = 10,5, 9,3 Hz), 6,41 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,11 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 5,66 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 5,60 (dd, 1H, *J* = 5,7, 5,1 Hz), 5,49 - 5,41 (m, 1H), 5,32 - 5,27 (m, 1H), 5,25 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 4,83 - 4,75 (m, 1H), 4,32 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,78 (m, 1H), 3,62 (s, 3H), 2,86 - 2,78 (m, 1H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,20 - 2,04 (m, 4H), 1,81 (s, 3H), 1,40 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).
- 15 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,3, 166,3, 161,8, 145,4, 140,2, 137,3, 136,1, 134,8, 134,4, 134,3, 129,9, 127,8, 126,4, 126,1, 124,4, 121,7, 121,2, 108,4, 109,1, 82,0, 72,6, 60,6, 55,6, 37,5, 35,2, 32,7, 31,1, 27,2, 26,8, 26,5, 19,5, 17,4, 16,9, 13,1.

20 **Síntesis del compuesto 87**

- 25 A una solución de **86** (586 mg, 0,76 mmol) en THF anhidro (7,5 ml) en N₂ a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (1,53 ml, 2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **87** (320 mg; rendimiento: 80 %) como un sólido blanco.
- 30 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,95 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 7,25 (t, 1H, *J* = 12,0 Hz), 6,85 (t, 1H, *J* = 11,7 Hz), 6,73 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz), 6,57 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 6,12 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 5,67 (d, 1H, *J* = 11,4 Hz), 5,61 (dd, 1H, *J* = 5,4, 3,9 Hz), 5,63 - 5,58 (m, 1H), 5,44 - 5,35 (m, 1H), 5,26 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 4,86 (q, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,38 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 3,81 - 3,71 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,96 - 2,92 (m, 1H), 2,86 - 2,79 (m, 1H), 2,41 - 2,37 (m, 2H), 2,28 - 2,14 (m, 4H), 1,82 (s, 3H), 1,61 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,02 (s, 9H).
- 35 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,7, 166,6, 161,8, 145,4, 140,3, 137,5, 134,4, 134,3, 127,7, 126,0, 124,4, 123,7, 121,1, 108,9, 108,4, 82,0, 72,1, 60,9, 55,7, 37,6, 35,0, 34,8, 33,2, 26,9, 26,5, 17,4, 16,9, 13,3.

Síntesis del compuesto 88

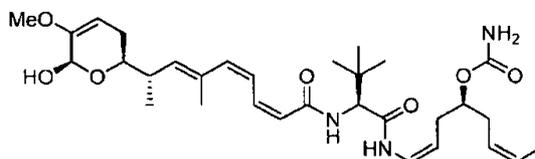
- 40 A una solución de **87** (56 mg, 0,105 mmol) en DCM anhidro (1 ml) a 0 °C, se añadió isocianato de tricloroacetilo (15 μl, 0,126 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro. La mezcla se agitó durante 5-30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de DCM/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó al vacío dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 2:1), dando el compuesto **88** (57,6 mg, rendimiento: 96 %) como una espuma blanca.
- 45 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,69 (d, 1H, *J* = 10,4 Hz), 7,31 (dd, 1H, *J* = 11,6, 11,6 Hz), 6,90 (dd, 1H, *J* = 11,6, 11,6 Hz), 6,82 (ddd, 1H, *J* = 10,4, 9,1, 0,9 Hz), 6,53 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 6,15 (d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 5,72 (br d, 1H, *J* = 11,6 Hz), 5,63 (dd, 1H, *J* = 6,6, 2,7 Hz), 5,60 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,29 (d, 1H, *J* = 9,9 Hz), 4,82 (m, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz), 4,25 (ddd, 1H, *J* = 11,3, 7,0, 4,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 2,85 (ddq, 1H, *J* = 9,9, 7,0, 6,7 Hz),
- 50

2,46 (m, 1H), 2,44 (m, 1 H), 2,39 (m, 1 H), 2,35 (m, 2H), 2,12 (ddd, 1H, $J = 14,1, 8,0, 8,0$ Hz), 1,82 (s, 3H), 1,63 (dd, 3H, $J = 6,8, 1,0$ Hz), 1,15 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,04 (s, 9H).

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,2, 166,3, 161,6, 157,6, 145,2, 140,2, 137,5, 134,1, 133,8, 127,1, 124,9, 124,4, 124,2, 120,8, 108,2, 105,8, 81,9, 75,6, 60,7, 55,4, 37,1, 34,8, 31,4, 30,9, 26,7, 26,1, 17,1, 16,4, 13,0.

5

Síntesis del compuesto 89



10 Sobre una solución del compuesto **88** enfriada hasta $-78\text{ }^\circ\text{C}$ (15 mg, 0,0262 mmol) en diclorometano anhidro (0,5 ml) en una atmósfera de argón, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL) 1 M en tolueno (0,03 ml, 0,034 mol) y la mezcla se agitó a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Después de 2 horas, la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se diluyó con diclorometano (2 ml). Esta mezcla se agitó durante 0,5 h a temperatura ambiente y después, la fase orgánica se retiró por decantación. El residuo acuoso se extrajo con más cantidad de diclorometano adicional (2 x 4 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron (sobre Na_2SO_4) y el disolvente se evaporó, dando **89** (12 mg, rendimiento 80 %) sin purificación adicional.

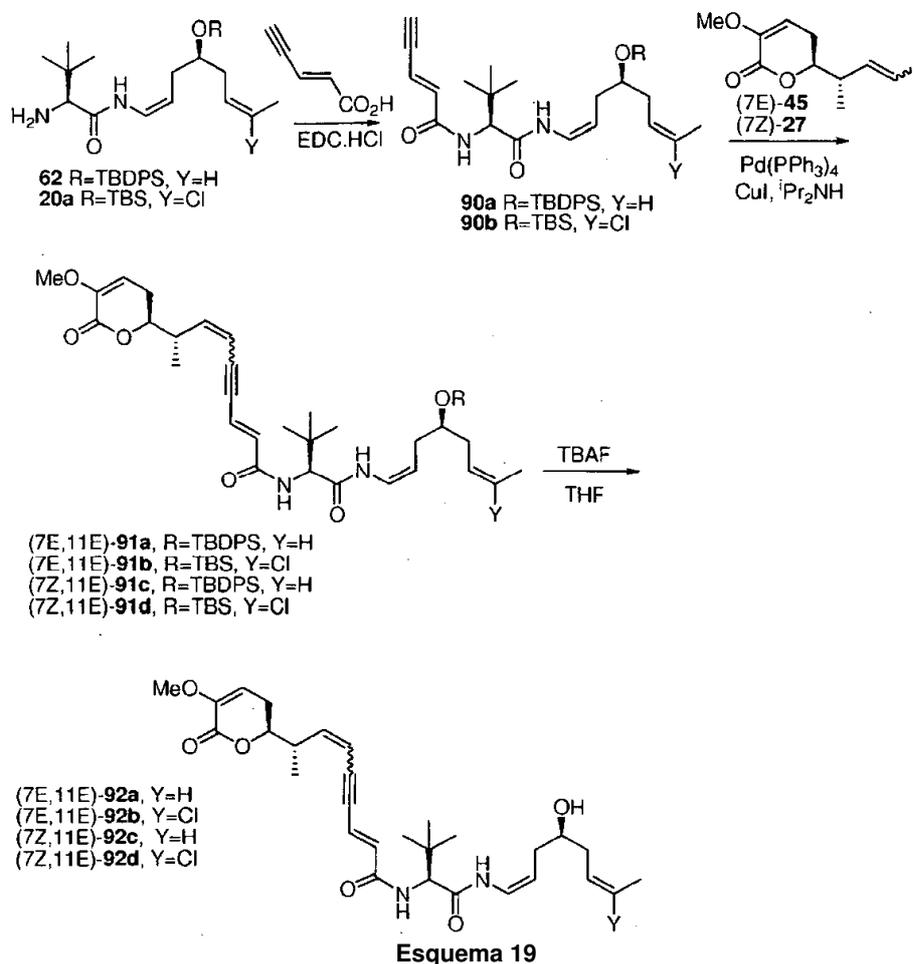
15

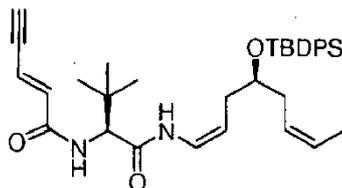
RMN de ^1H - (CDCl_3 , 500 MHz) δ : 8,67 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 7,17 (m, 1H), 6,92 (t, 1H, $J = 11,4$ Hz), 6,81 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,44 (d, 1 H, $J = 9,5$ Hz), 6,18 (d, 1H, $J = 11,5$ Hz), 5,65 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz), 5,59 (m, 1H), 5,40 (m, 1H), 5,35 (d, 1H, $J = 10,0$ Hz), 5,27 (s, 1H), 4,83 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,80 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1 H, $J = 9,6$ Hz), 3,85 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 3,27 (s, 1H), 2,61 (m, 1H), 2,42 (m, 2H), 2,15 - 1,99 (m, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,63 (d, 3H, $J = 6,7$ Hz), 1,08 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,04 (s, 9H).

20

Ejemplo 19

25 El esquema 19 proporciona la síntesis de varios compuestos de la presente invención.

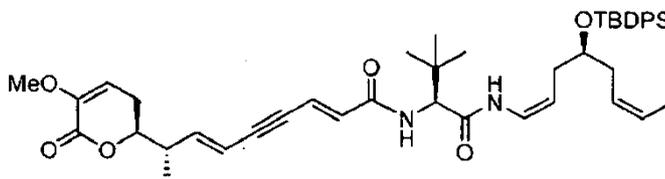


Síntesis del intermedio 90a

- 5 A una solución de ácido (*E*)-pent-2-en-4-inoico (52 mg, 0,54 mmol), amina **62** (232 mg, 0,47 mmol) en DCM anhidro (5 ml) enfrió hasta 0 °C en argón y se añadió N- (3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato EDC (100 mg, 0,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después a 23°C durante 90 minutos, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sobre Na₂SO₄ anhidro), después se filtraron y se concentraron para dar **90a** (223 mg, rendimiento del 83 %) como cloruro en espuma sólida, que se usó sin purificación adicional.
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,69 - 7,67 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 7,11 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 6,72 - 6,60 (m, 2H), 6,42 (d, 1H *J* = 8,1 Hz), 6,41 (d, 1H *J* = 15,6 Hz), 5,54 - 5,45 (m, 1H), 5,36 - 5,27 (m, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 3,89 - 3,79 (m, 1H), 3,25 (bs, 1H), 2,25 - 2,02 (m, 4H), 1,45 (d, 3H, *J* = 6,3 Hz), 1,05 (s, 9H), 0,97 (s, 9H).
- 15 EM (ES) *m/z* 593,3 [M+Na]⁺.
RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,7, 164,1, 135,8, 134,4, 134,1, 129,7, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 121,4, 121,1, 109,2, 84,6, 80,5, 72,3, 60,7, 35,3, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 19,3, 12,9.

Síntesis del intermedio 90b

- 20
-
- 25 A una solución de la amina **20a** (96,04 mg, 0,24 mmol) y ácido (*E*)-pent-2-en-4-inoico (27,4 mg, 0,28 mmol) en diclorometano seco (10:1, 3,3 ml), en atmósfera de argón y a 0 °C, DIPEA (0,049 ml, 0,28 mmol), HOAt (38,11 mg, 0 mmol) y HATU (106,4 mg, 0,28mmol)) y, tras 30 minutos se eliminó el baño frío. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl, se vertió en agua y se extrajo con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (20:1 a 10:1 de Hexano/EtOAc), dando la amida **90b** (81,9 mg, rendimiento: 71 %) como una espuma blanca.
- 30 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,91 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 6,74 - 6,63 (m, 3H), 6,48 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 5,58 - 5,53 (m, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,25 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 2,18 - 2,09 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).
- 35 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 168,3, 164,4, 134,7, 131,7, 133,9, 122,5, 121,3, 109,1, 84,8, 80,8, 71,6, 61,0, 36,5, 35,4, 33,8, 26,8, 26,0, 21,2, 18,3, -4,3, -4,4.

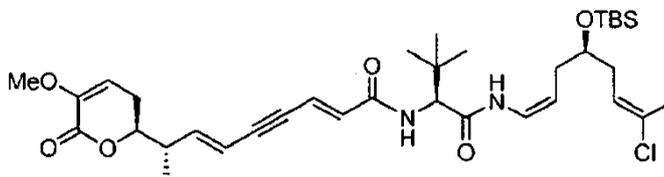
Síntesis del compuesto 91a

- 40 A una solución del compuesto **45** (56,2 mg, 0,182 mmol) en DIPA (1,6 ml) a 23°C) se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (15,7 mg, 0,014 mmol) y CuI (5,2 mg, 0,028 mmol). Después, se añadió **90a** (114,6 mg, 0,200 mmol) en 0,4 ml de DIPA y la reacción se agitó a 23°C durante 90 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos 1:4 a 6:4), dando el **91a puro** (96 mg, rendimiento: 70 %) como un aceite incoloro.
- 45 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,68 - 7,66 (m, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 7,11 (d, 1H, *J* = 10,8 Hz), 6,81 (dd, 1H, *J* = 15,3, 2,1 Hz), 6,30 (dd, 1H, *J* = 10,2, 9,3 Hz), 6,32 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,25 (d, 1H, *J* = 15,3 Hz), 6,15 6,32 (dd, 1H, *J* = 15,9, 8,4 Hz), 5,74 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz), 5,62 (dd, 1H, *J* = 6,3, 3,0 Hz), 5,54 - 5,46 (m, 1H), 5,30 - 5,27 (m, 1H), 4,84 - 4,82 (m, 1H), 4,30 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,68 - 2,62 (m, 1H),

2,43 - 2,36 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,18 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,04 (s, 9H), 0,96 (s, 9H).
 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167,7, 164,3, 161,3, 145,5, 145,2, 135,2, 134,1, 131,8, 129,8, 129,7, 127,6, 127,6, 126,4, 125,8, 122,2, 121,4, 111,3, 109,1, 108,0, 95,1, 86,7, 80,8, 72,3, 60,7, 55,4, 41,5, 35,2, 33,8, 32,4, 29,7, 27,0, 26,5, 25,9, 19,3, 15,5, 12,9.

5

Síntesis del compuesto 91b



10 A una solución del compuesto **45** (30,2 mg, 0,098 mmol) en DIPA (0,5 ml) a 23 °C) se añadió Pd (Ph_3P) $_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,007 mmol) y CuI (3 mg, 0,014 mmol). Después, se añadió **90b** (47,6 mg, 0,098 mmol) en 0,5 ml de DIPA y la reacción se agitó a 23 °C durante 90 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos 1:4 a 1:4), dando el **91b** (96 mg, rendimiento: 64 %) como un aceite incoloro.

15

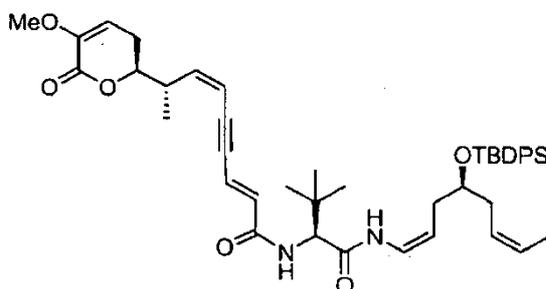
RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,70 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 15,3, 2,4$ Hz), 6,72 (t, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,28 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,25 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 6,15 (dd, 1H, $J = 15,9, 8,1$ Hz), 5,74 (d, 1H, $J = 15,9$ Hz), 5,63 (dd, 1H, $J = 6,3, 3,0$ Hz), 5,62 - 5,55 (m, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,30 - 4,23 (m, 1H), 3,79 - 3,75 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,44 - 2,32 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

20

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ : 168,1, 164,6, 161,5, 145,7, 145,4, 132,1, 131,2, 123,9, 122,4, 111,5, 108,9, 108,2, 95,4, 86,9, 81,0, 71,7, 61,0, 55,7, 41,7, 36,5, 35,4, 33,8, 29,9, 26,8, 26,2, 26,1, 21,3, 18,3, 15,7, -4,3, -4,4.

Síntesis del compuesto 91c

25



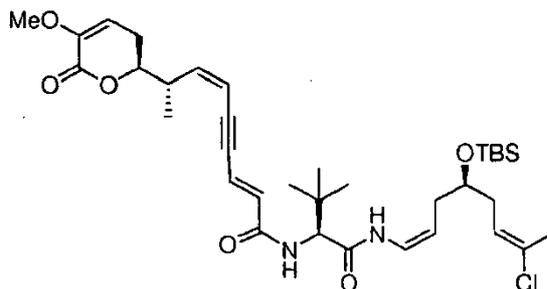
30 A una solución del compuesto **27** (58 mg, 0,188 mmol) en DIPA (1,6 ml) a 23 °C se añadió Pd (Ph_3P) $_2\text{Cl}_2$ (16,3 mg, 0,014 mmol) y CuI (5,3 mg, 0,014 mmol). Después, se añadió **90a** (118,2 mg, 0,207 mmol) en 0,4 ml de DIPA y la reacción se agitó a 23 °C durante 90 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (EtOAc/hexanos 1:4 a 6:1), dando el **91c** (96 mg, rendimiento: 65 %) como un aceite incoloro.

35

RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,68 - 7,66 (m, 4H), 7,46 - 7,35 (m, 6H), 7,15 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,85 (dd, 1H, $J = 15,3, 2,1$ Hz), 6,64 (dd, 1H, $J = 10,5, 9,3$ Hz), 6,39 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz), 6,30 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,88 (t, 1H, $J = 10,5$ Hz), 5,71 (dd, 1H, $J = 10,5, 2,1$ Hz), 5,69 - 5,61 (m, 1H), 5,53 - 5,47 (m, 1H), 5,35 - 5,30 (m, 1H), 4,88 - 4,80 (m, 1H), 4,31 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 4,28 - 4,19 (m, 1H), 3,87 - 3,82 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,41 - 2,32 (m, 1H), 2,23 - 2,04 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,18 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

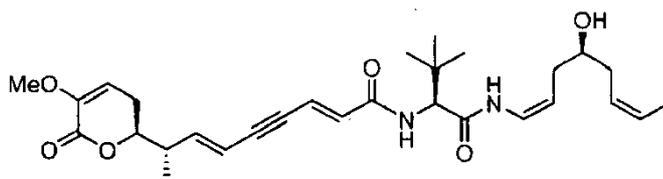
40

RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 167,9, 164,5, 161,7, 145,5, 145,4, 136,1, 134,3, 132,4, 130,0, 129,9, 127,9, 127,8, 126,7, 126,1, 122,2, 121,6, 110,7, 109,4, 108,4, 93,2, 91,8, 81,0, 72,6, 61,0, 55,6, 39,6, 35,4, 34,0, 32,7, 29,8, 27,2, 26,8, 23,5, 19,5, 15,8, 13,2.

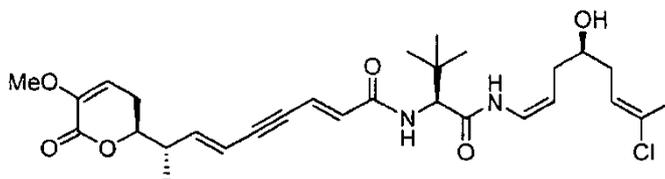
Síntesis del compuesto 91d

- 5 A una solución del compuesto **27** (26,2 mg, 0,085 mmol) en DIPEA (4 ml) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (6 mg, 0,0085 mmol) y CuI (5mg, 0,025 mmol). Después, se añadió **90b** (45 mg, 0,094 mmol) y la reacción se agitó a 23°C durante 90 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (EtOAc/hexanos 20:1 a 2:1) dio **91d** (44,5 mg, rendimiento: 79 %) como un aceite incoloro.
- 10 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,75 (d, 1 H, *J* = 11,1 Hz), 6,81 (dd, 1H, *J* = 15,6, 2,4 Hz), 6,68 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,37 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,34 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz), 5,87 (t, 1H, *J* = 10,8 Hz), 5,70 (dd, 1H, *J* = 10,8, 2,4 Hz), 5,62 - 5,57 (m, 2H), 4,85 (q, 1H, *J* = 8,1 Hz), 4,41 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 3,81 - 3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 2,56 - 2,46 (m, 1H), 2,40 - 2,32 (m, 1H), 2,26 - 2,13 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,17 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,03 (s, 9H), 0,87 (s, 9H), 0,07 (s, 3H), 0,05 (s, 3H).

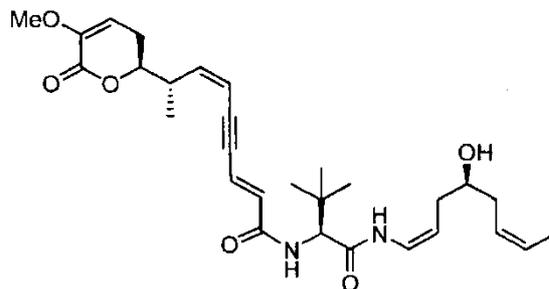
15

Síntesis del compuesto 92a

- 20 A una solución de **0,104** (78,2 mg, 0,104 mmol) en THF anhidro (2 ml) en N₂ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió TBAF 1M (0,2 ml, 0,208 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **92a** (17,9 mg, rendimiento: 17,9 mg) en forma de un aceite amarillo claro.
- 25 RMN de ¹H- (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,89 (d, 1H, *J* = 10,0 Hz), 6,80 (dd, 1H, *J* = 15,0, 2,0 Hz), 6,75 (dd, 1H, *J* = 10,0, 9,0 Hz), 6,50 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz), 6,28 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz), 6,14 (dd, 1H, *J* = 15,5, 8,0 Hz), 5,74 (dd, 1H, *J* = 16,0, 2,5 Hz), 5,68 - 6,5 (m, 1H), 5,63 (dd, 1H, *J* = 6,5, 2,5 Hz), 5,42 - 5,39 (m, 1H), 4,92 - 4,90 (m, 1H), 4,37 (d, 1H, *J* = 9,0 Hz), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,79 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,67 - 2,62 (m, 1H), 2,47 - 2,37 (m, 2H), 2,34 - 2,15 (m, 4H), 1,64 (d, 3H, *J* = 7,0 Hz), 1,18 (d, 3H, *J* = 6,5 Hz), 1,01 (s, 9H).

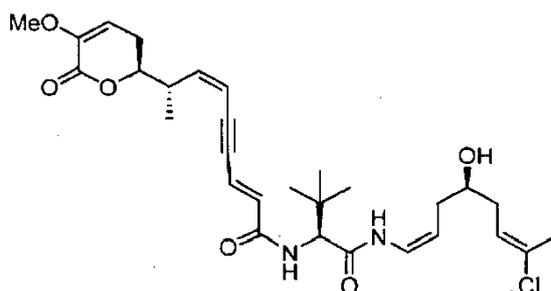
30 Síntesis del compuesto 92b

- 35 A una solución de **91b** (41,2 mg, 0,061 mmol) en THF anhidro (1 ml) en N₂ a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ se añadió TBAF 1M (0,12 ml, 0,122 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 a 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **92b** (17,9 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un aceite amarillo claro.
- 40 RMN de ¹H- (CDCl₃, 500 MHz) δ: 8,85 (d, 1H, *J* = 10,2 Hz), 6,84 - 6,73 (m, 2H), 6,61 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 6,27 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz), 6,15 (dd, 1H, *J* = 15,9, 8,4 Hz), 5,75 (d, 1H, *J* = 15,9 Hz), 5,63 - 5,60 (m, 2H), 4,92 - 4,84 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz), 4,29 - 4,23 (m, 1H), 3,79 - 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,10 (bs, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 2,46 - 2,37 (m, 2H), 2,20 - 2,14 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, *J* = 6,9 Hz), 1,02 (s, 9H).

Síntesis del compuesto 92c

5 A una solución de **91c** (71,5 mg, 0,095 mmol) en THF anhidro (2 ml) en N_2 a 0 °C se añadió TBAF 1M (0,19 ml, 0,19 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 to 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **92c** (18,1 mg; rendimiento: 37 %) en forma de un aceite amarillo claro.

10 RMN de 1H - ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,94 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,83 (dd, 1H, $J = 15,3, 2,1$ Hz), 6,75 (t, 1H $J = 9,6$ Hz), 6,57 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,32 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,88 (d, 1H, $J = 10,2$ Hz), 5,74 - 5,70 (m, 1H), 5,67 - 5,62 (m, 2H), 5,44 - 5,36 (m, 1H), 4,95 - 4,86 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,28 - 4,23 (m, 1H), 3,77 - 3,73 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,14 - 3,06 (m, 1H), 2,59 - 2,11 (m, 6H), 1,63 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,19 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,02 (s, 9H).

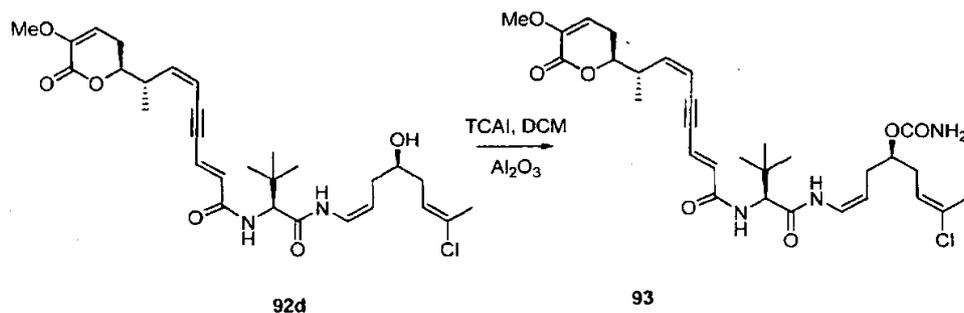
15 Síntesis del compuesto 92d

20 A una solución de **91d** (15 mg, 0,06 mmol) en THF anhidro (0,6 ml) en N_2 a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,12 ml, 0,12 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 a 1:2 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **92d** (20 mg, rendimiento: 61 %) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN de 1H - ($CDCl_3$, 300 MHz) δ : 8,90 (d, 1H, $J = 9,9$ Hz), 6,82 (dd, 1H, $J = 15,6, 2,4$ Hz), 6,74 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz), 6,66 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,33 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 5,88 (t, 1H, $J = 10,5$ Hz), 5,71 (dd, 1H, $J = 10,8, 2,4$ Hz), 5,64 - 5,59 (m, 2H), 4,84 (q, 1H, $J = 7,8$ Hz), 4,40 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,13 - 3,06 (m, 2H), 2,58 - 2,47 (m, 1H), 2,41 - 2,33 (m, 1H), 2,31 - 2,15 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 1,18 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,02 (s, 9H).

30 **Ejemplo 20**

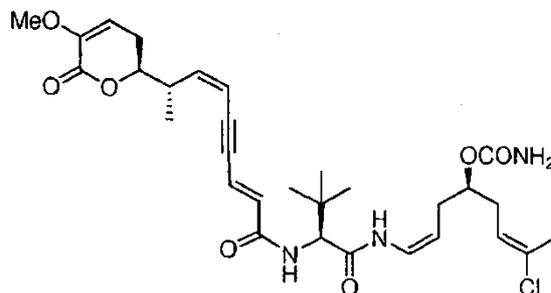
El esquema 20 proporciona la síntesis de los siguientes compuestos de la invención.



35

Esquema 20

Síntesis del compuesto 93

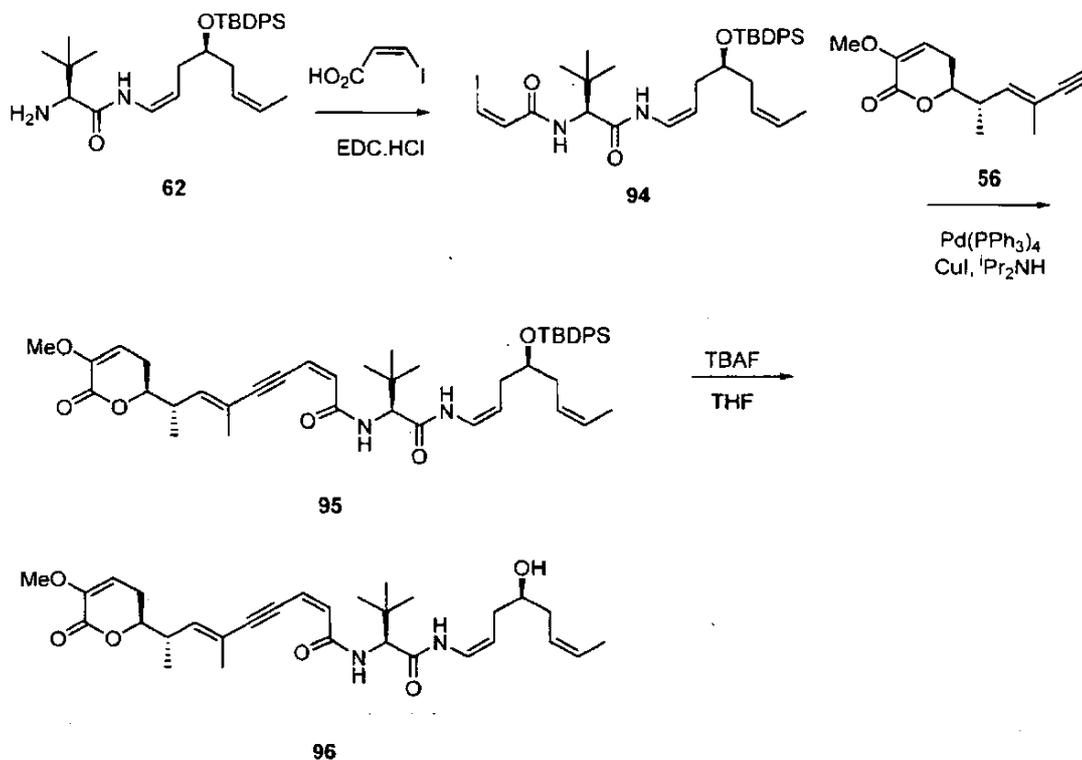


- 5 A una solución de **92d** (6,5 mg, 0,012 mmol) en DCM anhidro (0,2 ml) a 23 °C, se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (1,7 μ l, 0,014 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro (120 mg). La mezcla se agitó durante 30 min y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de diclorometano/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó a presión reducida dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (diclorometano/MeOH 100:1 a
- 10 40:1), dando el compuesto **93** (3 mg, 42 % de rendimiento) como un sólido blanco:
 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,83 (d, 1H, $J = 10,5$ Hz), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,62 (d, 1H, $J = 15,3$ Hz), 5,87 (t, 1H, $J = 9,0$ Hz), 5,73 (dd, 1H, $J = 10,5, 2,4$ Hz), 5,65 - 5,57 (m, 2H), 5,38 (bs, 2H), 4,84 - 4,76 (m, 1H), 4,48 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,40 - 4,33 (m, 1H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,19 - 3,10 (m, 1H), 2,58 - 2,42 (m, 3H), 2,35 - 2,30 (m, 2H), 2,14 - 2,06 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,20 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,03 (s, 9H).
- 15 RMN de ^{13}C (CDCl_3 , 125 MHz) δ : 167,9, 164,3, 161,4, 157,6, 145,1, 145,0, 132,3, 132,0, 124,5, 122,3, 121,9, 110,6, 108,3, 104,9, 92,9, 91,7, 80,8, 75,1, 61,2, 55,5, 39,3, 35,0, 32,9, 30,9, 26,7, 26,4, 21,0, 15,9.
 EM (ES) [m/z] = 590,2 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 21

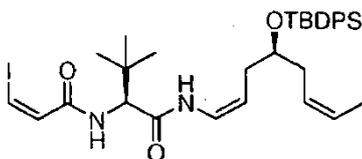
20

El esquema 21 proporciona la síntesis de varios compuestos de la invención.



Esquema 21

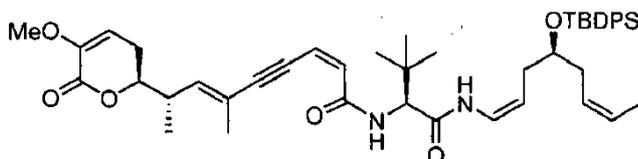
25

Síntesis del intermedio 94

- 5 A una solución de ácido (Z)-yodoacético (365 mg, 1,84 mmol) (preparado como se describe en Takeuchi, R. Tanabe, K., Tanaka, S. J. Org. Chem. 2000, 65, 1558 - 1561), se añadió la amina **62** (700 mg, 1,42 mmol) en DCM anhidro (12 ml) enfrió hasta 0 °C en argón y se añadió N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato EDC (340,8 mg, 1,78 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después a 23°C durante 3 horas, se inactivó con una solución acuosa saturada de NaCl y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄ anhidro), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante
- 10 cromatografía ultrarrápida (1:10 a 1:1 de EtOAc/hexano), dando el **94** (675 mg, rendimiento: 71 %),
 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,69 - 7,66 (m, 4H), 7,44 - 7,36 (m, 6H), 7,24 (d, 1H, J = 9,6 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,68 - 6,61 (m, 2H), 5,55 - 5,43 (m, 1H), 5,35 - 5,26 (m, 1H), 4,89 - 4,81 (m, 1H), 4,38 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 2,23 - 2,06 (m, 4H), 1,43 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,05 (s, 9H), 1,01 (s, 9H).
- 15 RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,4, 164,3, 135,8, 134,1, 133,0, 129,7, 129,6, 127,6, 127,5, 126,4, 125,8, 121,4, 109,1, 88,3, 72,3, 60,4, 35,1, 33,8, 32,5, 27,0, 26,7, 19,3, 12,9.
 EM (ES) m/z 695,2 [M+Na]⁺.

Síntesis del compuesto 95

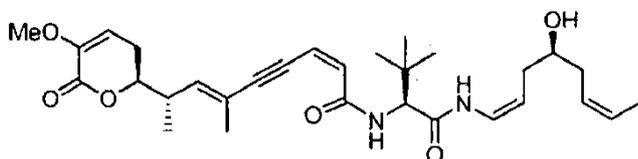
20



- 25 A una solución del compuesto **94** (304,4 mg, 0,45 mmol) en DIPA (5,5 ml) a 23°C se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (39,3 mg, 0,034 mmol) y CuI (12,9 mg, 0,068 mmol). Después, se añadió **56** (100 mg, 0,45 mmol) y la reacción se agitó a 23°C durante 45 minutos. La mezcla en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (1:3 a 3:1 de EtOAc/hexano), dando el **95 puro** (300 mg, rendimiento: 87 %),
 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,82 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 7,68 - 7,65 (m, 4H), 7,46 - 7,29 (m, 7H), 6,62 (dd, 1H, J = 10,2, 9,3 Hz), 6,14 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 6,08 (dd, 1H, J = 10,5, 9,3 Hz), 6,05 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 5,60 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,52 - 5,43 (m, 1H), 5,33 - 5,25 (m, 1H), 4,85 - 4,77 (m, 1H), 4,44 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,24 - 4,23 (m, 1H), 3,88 - 3,80 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,91 - 2,79 (m, 1H), 2,54 - 2,34 (m, 2H), 2,23 - 2,04 (m, 4H), 1,92 (s, 3H), 1,42 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,13 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,99 (s, 9H).
- 30 RMN de ¹³C (CDCl₃, 125 MHz) δ: 167,9, 164,6, 161,7, 145,5, 136,1, 134,3, 132,5, 129,9, 127,8, 126,7, 126,1, 121,7, 118,9, 116,4, 108,9, 108,4, 104,5, 98,8, 82,8, 81,6, 72,6, 60,9, 55,7, 38,0, 35,5, 34,0, 32,7, 27,2, 26,9, 26,5, 19,5, 17,3, 16,5, 13,1.
- 35

Síntesis del compuesto 96

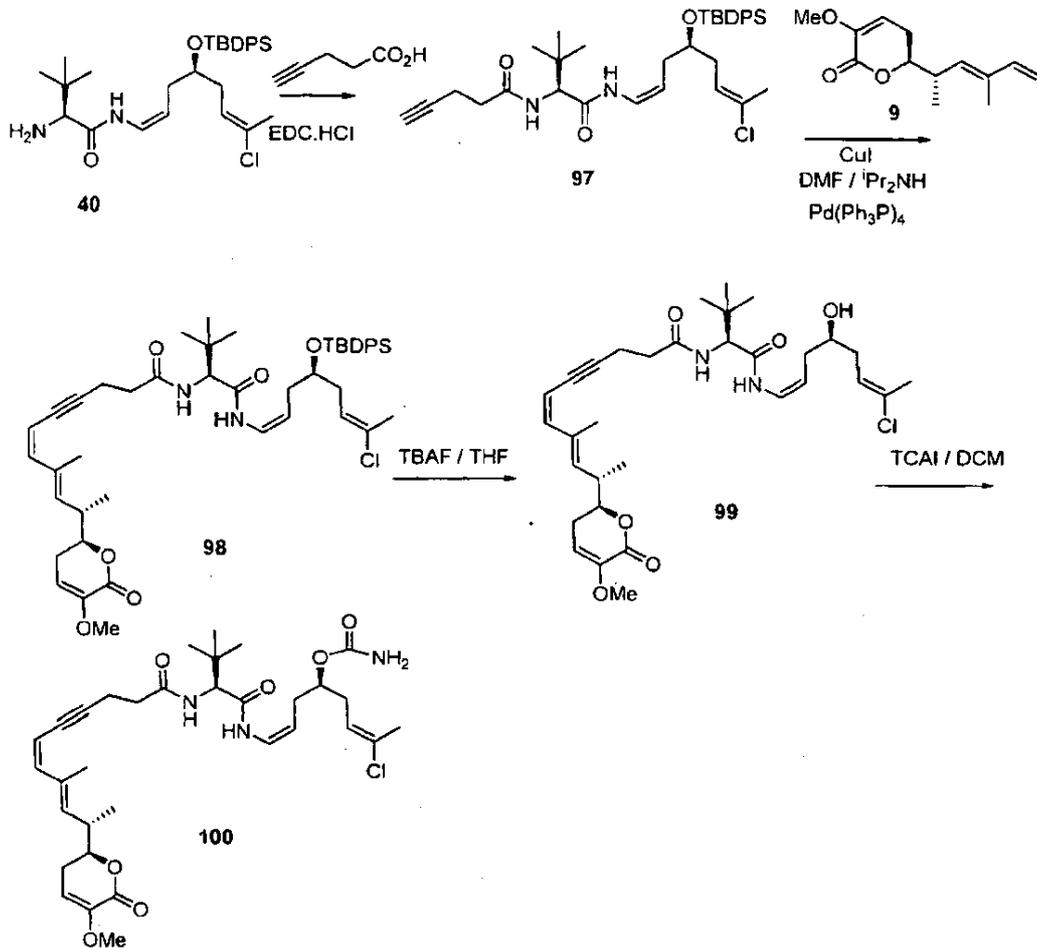
40



- 40 A una solución de **95** (250 mg, 0,326 mmol) en THF (3,3 ml) en N₂ y a 0 °C se añadió TBAF 1M (0,65 ml, 0,65 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (4:1 a 1:3 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **96** (150 mg, rendimiento: 87 %) en forma de un aceite incoloro.
- 45 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,76 (d, 1H, J = 9,9 Hz), 7,83 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,74 (t, 1H, J = 9,3 Hz), 6,17 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 6,15 - 6,09 (m, 1H), 6,07 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 5,74 - 5,60 (m, 1H), 5,61 (dd, 1H, J = 6,3, 3,0 Hz), 5,44 - 5,37 (m, 1H), 4,94 - 4,85 (m, 1H), 4,41 (d, 1H, J = 9,3 Hz), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 3,76 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,92 - 2,80 (m, 1H), 2,55 - 2,11 (m, 6H), 1,93 (s, 3H), 1,62 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,14 (d, 3H, J = 6,6 Hz), 1,01 (s, 9H).
- 50

Ejemplo 22

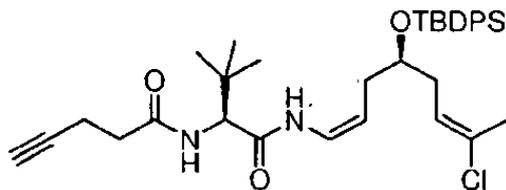
El esquema 22 proporciona la síntesis de varios compuestos de la invención.



5

Esquema 22

Síntesis del intermedio 97



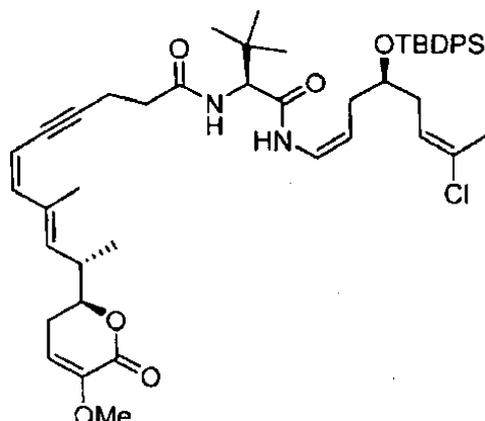
10

A una solución de **40** (200 mg, 0,38 mmol) y ácido 4-pentinoico (48 mg, 0,49 mmol) en DCM anhidro (3,8 ml) a 0 °C, se añadió EDC (91 mg, 0,47 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y 2 horas a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla en bruto se hidrolizó con agua y se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml). Después de secar y evaporar el disolvente a presión reducida, el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexano/EtOAc 6: 1) dando el compuesto **97** puro (105 mg, rendimiento: 47 %) como un aceite incoloro.

15

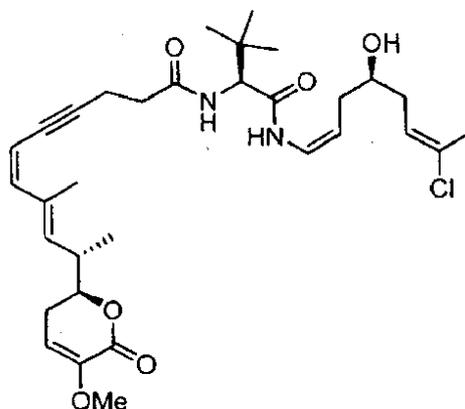
RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,66 (m, 4H), 7,43 (m, 6H), 7,14 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 6,65 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz), 6,40 (d, 1H, $J = 9,1$ Hz), 5,52 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 4,75 (q, 1H, $J = 7,6$ Hz), 4,29 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 3,81 (m, 1H), 2,63 - 2,40 (m, 4H), 2,19 - 2,03 (m, 5H), 1,86 (s, 3H), 1,05 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

20

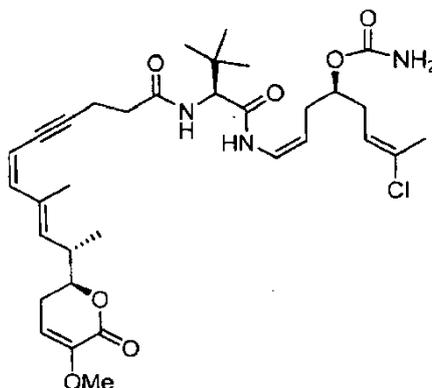
Síntesis del compuesto 98

- 5 A una solución del compuesto de yodo **9** (52 mg, 0,148 mmol) en diisopropilamina (0,75 ml) en N₂ a temperatura ambiente se añadió Pd (Ph₃P)₂Cl₂ (2,3 mg, 0,002 mmol) y CuI (1,0 mg, 0,005 mmol). Después se añadió en porciones **97** (90 mg, 0,148 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se inactivó con H₂O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄ anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dio el
- 10 compuesto **98** puro (105 mg, rendimiento: 86 %) como un aceite sólido.
 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 7,66 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 7,26 (d, 1H, *J* = 10,6 Hz), 6,64 (t, 1 H, *J* = 10,1 Hz), 6,42 (d, 1H *J* = 9,3 Hz), 6,06 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz), 5,61 (m, 1H), 5,48 (m, 2H), 5,35 (d, 1H, *J* = 11,8 Hz), 4,74 (q, 1H, *J* = 8,3 Hz), 4,28 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz), 4,16 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,47 - 2,36 (m, 4H), 2,18 - 2,06 (m, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

15

Síntesis del compuesto 99

- 20 A una solución de **98** (75 mg, 0,09 mmol) en THF anhidro (1,5 ml) en N₂ a temperatura ambiente se añadió TBAF 1M (0,18 ml, 0,18 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de NH₄Cl y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (3:1 a 1:3 de Hexano/EtOAc), dando el alcohol **99** (35 mg, rendimiento: 67 %) en forma de un sólido blanco.
- 25 RMN de ¹H- (CDCl₃, 300 MHz) δ: 8,92 (d, 1H, *J* = 10,1 Hz), 6,74 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz), 6,67 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 6,06 (d, 1 H, *J* = 12,0 Hz), 5,62 (m, 2H), 5,47 (d, 1 H, *J* = 9,8 Hz), 5,34 (d, 1H, *J* = 11,9 Hz), 4,84 (q, 1H, *J* = 8,5 Hz), 4,32 (d, 1H, *J* = 9,1 Hz), 4,18 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,20 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz), 2,82 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,49 - 2,36 (m, 4H), 2,24 - 2,14 (m, 4H), 2,05 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, *J* = 6,6 Hz), 1,00 (s, 9H).
- 30 RMN de ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ: 171,3, 168,4, 161,7, 145,1, 142,1, 135,5, 134,4, 131,7, 123,6, 123,4, 108,4, 108,2, 106,1, 94,3, 81,8, 80,2, 71,4, 60,9, 36,7, 36,1, 35,3, 34,5, 33,0, 29,6, 26,5, 26,3, 21,0, 16,4, 16,1, 15,5.

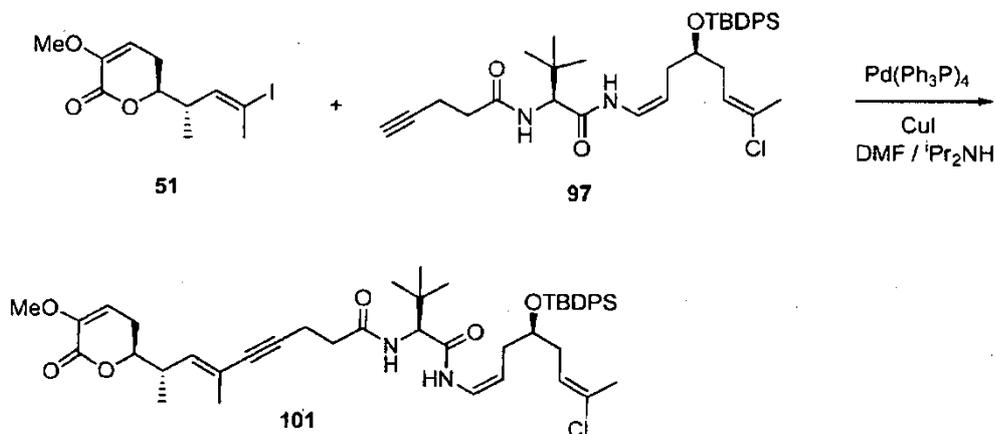
Síntesis del compuesto 100

- 5 A una solución de **99** (30 mg, 0,05 mmol) en DCM anhidro (3,15 ml) a temperatura ambiente se añadió isocianato de tricloroacetilo (TCAI) (6 μ l, 0,06 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió óxido de aluminio neutro (375 mg). La mezcla se agitó durante 1 h y después se impregnó en una capa de óxido de aluminio. El producto se lavó usando una mezcla de diclorometano/MeOH 50:1. El filtrado se evaporó a presión reducida dando el producto en bruto que se purificó por cromatografía en columna (Hexano/EtOAc 3:1 a 1:100), dando el compuesto **100** (26 mg, 82 % de rendimiento) como un sólido blanco.:
- 10 RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 8,87 (d, 1H, $J = 10,7$ Hz), 6,81 (t, 1H, $J = 9,8$ Hz), 6,62 (d, 1H, $J = 9,5$ Hz), 6,06 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz), 5,75 (bs, 2H), 5,61 (m, 2H), 5,45 (d, 1H, $J = 10,1$ Hz), 5,35 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz), 4,80 (q, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,37 (m, 1H), 4,33 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz), 4,18 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,83 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,50 - 2,27 (m, 8H), 2,05 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 0,99 (s, 9H).

15

Ejemplo 23

El esquema 23 proporciona la síntesis de varios compuestos de la invención.



20

Esquema 23Síntesis del compuesto 101

25

- A una solución del compuesto de yodo **51** (70 mg, 0,217 mmol) en diisopropilamina (1,1 ml) en N_2 a temperatura ambiente se añadió Pd (Ph_3P) $_2\text{Cl}_2$ (5 mg, 0,004 mmol) y CuI (1,7 mg, 0,008 mmol). Después se añadió en porciones **97** (132 mg, 0,217 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El producto en bruto se inactivó con H_2O y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4 anhidro) y se evaporó a presión reducida. La purificación por cromatografía en columna (hexano/EtOAc 3:1 a 1:2) dio el compuesto **101** puro (80 mg, rendimiento: 50 %) como un sólido blanco.

30

- RMN de ^1H - (CDCl_3 , 300 MHz) δ : 7,66 (m, 4H), 7,41 (m, 6H), 7,25 (d, 1H, $J = 10,6$ Hz), 6,65 (t, 1H, $J = 10,1$ Hz), 6,44 (d, 1H $J = 9,3$ Hz), 5,63- 5,48 (m, 3H), 4,78 (q, 1H, $J = 8,3$ Hz), 4,32 (d, 1H, $J = 9,2$ Hz), 4,14 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,64 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,46 - 2,33 (m, 4H), 2,18 - 2,05 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, $J = 6,6$ Hz), 1,04 (s, 9H), 0,98 (s, 9H).

35

Ejemplo 24: Bioensayos para la detección de actividad antitumoral

El objetivo de este ensayo es evaluar la actividad citoestática (capacidad para retrasar o detener el crecimiento de las células tumorales) *in vitro* de las muestras que se están analizando.

5

Líneas celulares

Nombre	N° ATCC	Especie	Tejido	Características
A549	CCL-185	Ser humano	pulmón	carcinoma de pulmón (NSCLC)
HT29	HTB-38	Ser humano	colon	adenocarcinoma colorrectal
MDA-MB-231	HTB-26	Ser humano	mama	adenocarcinoma de mama

Evaluación de la actividad citotóxica usando el ensayo colorimétrico SBR

10

Se adaptó un tipo de ensayo colorimétrico, usando una reacción de sulforhodamina B (SRB), para una medición cuantitativa del crecimiento y viabilidad celular (siguiendo la técnica descrita por Skehan P y col. J. Natl. Cancer Inst. 1990, 82, 1107-1112)

15

Esta forma de ensayo emplea microplacas de cultivo celular de 96 pocillos convencional con SBS (Faircloth y col. Methods in cell science, 1988, 11 (4), 201 - 205; Mosmann y col., Journal of Immunological. Methods, 1983, 65 (1 - 2), 55 - 63). Todas las líneas celulares usadas en este estudio, derivadas de diferentes tipos de cáncer humano, se obtuvieron de la Colección Americana de Cultivos Tipo (ATCC).

20

Las células se conservaron en Medio Eagle Modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con suero bovino fetal (SBF) al 10 %, L-glutamina 2 mM, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 U/ml a 37 °C, CO₂ al 5 % y humedad al 98 %. Para los experimentos, las células se recogieron de cultivos subconfluentes usando digestión con tripsina y antes de realizar el recuento y la siembra en placas se resuspendieron en medio reciente.

25

Las células se sembraron en placas de microtitulación de 96 pocillos a 5×10^3 células por pocillo en partes alícuotas de 150 μ l y se dejaron unirse a la superficie de la placa durante 18 horas en medio sin fármaco. Se fijó una placa de control (no tratada) de cada línea celular (como se describe a continuación) y se usó para un valor de referencia de tiempo cero. Después de esto, se añadieron las muestras del ensayo a los cultivos en 10 diluciones en serie, en partes alícuotas de 50 μ l que variaban de 10 a 0, 00262 μ g/ml. Después de 48 horas de exposición, se calculó el efecto antitumoral mediante el procedimiento SRB: Brevemente, las células se lavaron dos veces con PBS, se fijaron durante 15 min en solución de glutaraldehído al 1 %, se aclararon dos veces en PBS y se tiñeron en solución con SRB al 0, 4 % durante 30 min a temperatura ambiente. Después las células se aclararon varias veces con solución de ácido acético al 1 % y se secaron al aire. Después se extrajo el SRB en una solución básica trizma 10 mM y se midió la absorbancia en un lector de placa espectrofotométrico automático a 490 nm. La supervivencia celular se expresó como porcentaje del crecimiento celular control. El efecto final de la muestra a ensayar se calculó aplicando el algoritmo NCI (Boyd MR y Paull KD. Drug Dev. Res. 1995, 34, 91 - 104).

30

35

40

Usando la media \pm SD de cultivos por triplicado, se generó automáticamente una curva de respuesta a la dosis usando análisis de regresión no lineal. Se calcularon tres parámetros de referencia (algoritmo NCI) por interpolación automática: CI₅₀ = concentración que produce el 50 % de inhibición de crecimiento; TGI = inhibición de crecimiento total (efecto citostático) y CL₅₀ = concentración que produce el 50 % de destrucción celular neta (efecto citotóxico).

En la Tabla 1 se ilustran los datos sobre la actividad biológica de los compuestos de la presente invención.

Tabla 1. Ensayo de citotoxicidad- Datos de actividad (Molar)

		Compuesto 64a	Compuesto 65a	Compuesto 66a	Compuesto 64b
MDA- MB-231	CI 50	4,89E-06	3,56E-06	4,47E-08	1,33E-06
	TGI	>1,48E-05	9,98E-06	7,78E-07	>1,51E-05
	CL50	>1,48E-05	>1,78E-05	>1,66E-05	>1,51E-05
A549	CI 50	4,44E-06	3,39E-06	3,31E-08	6,80E-07
	TGI	>1,48E-05	6,24E-06	3,97E-07	3,33E-06
	GI 50	>1,48E-05	1,18E-05	> 1,66E-05	>1,51E-05
HT29	CI 50	2,22E-06	1,78E-06	1,21E-08	4,23E-07
	TGI	4,29E-06	3,03E-06	5,13E-08	6,50E-07
	GI 50	>1,48E-05	7,31E-06	2,81E-06	2,42E-06

5 Tabla 1. (cont.)

		Compuesto 65b	Compuesto 66b	Compuesto 67	Compuesto 68
MDA- MB-231	CI 50	5,48E-07	2,71E-08	9,10E-07	7,84E-07
	TGI	>1,83E-05	3,73E-07	1,04E-06	1,49E-06
	CL50	>1,83E-05	4,58E-06	1,21E-06	6,50E-06
A549	CI 50	3,11E-07	2,54E-08	1,57E-06	1,47E-06
	TGI	1,81E-06	8,13E-08	2,82E-06	4,21E-06
	CL50	> 1,83E-05	> 1,69E-05	4,86E-06	> 1,91E-05
HT29	CI 50	1,83E-07	2,20E-08	1,88E-06	4,59E-07
	TGI	4,94E-07	2,88E-08	2,35E-06	7,07E-07
	CL50	> 1,83E-05	4,24E-08	3,14E-06	> 1,91E-05

Tabla 1. (cont.)

		Compuesto 69	Compuesto 70	Compuesto 71	Compuesto 72
MDA- MB-231	Cl 50	3,36E-07	1,70E-06	2,09E-07	2,46E-10
	TGI	1,63E-06	2,48E-06	2,85E-06	1,93E-09
	CL50	8,13E-06	3,53E-06	> 1,90E-05	> 1,76E-07
A549	Cl50	2,30E-07	2,09E-06	2,66E-07	1,76E-10
	TGI	> 1,77E-05	2,61E-06	1,84E-06	2,81E-09
	CL50	> 1,77E-05	3,27E-06	8,54E-06	> 1,76E-07
HT29	Cl 50	1,73E-07	1,96E-06	5,89E-08	5,79E-11
	TGI	4,24E-07	2,74E-06	1,75E-07	1,25E-10
	CL50	> 1,77E-05	4,05E-06	> 1,90E-05	> 1,76E-07

Tabla 1. (cont.)

		Compuesto 78	Compuesto 79	Compuesto 80	Compuesto 81	Compuesto 85
MDA- MB- 231	Cl 50	>1,25E-5	>1,31E-5	1,52E-7	2,98E-6	1,02E-9
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	1,81E-9
	CL50	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	>1,64E-8
A549	Cl50	>1,25E-5	>1,31E-5	9,30E-8	2,28E-6	7,23E-10
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	3,04E-7	8,43E-6	1,64E-9
	CL50	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	>1,64E-8
HT29	Cl 50	>1,25E-5	5,10E-6	4,94E-8	1,26E-6	3,45E-10
	TGI	>1,25E-5	>1,31E-5	9,49E-8	2,98E-6	6,25E-10
	CL50	>1,25E-5	>1,31E-5	>1,90E-5	>1,76E-5	1,97E-9

Tabla 1. (cont.)

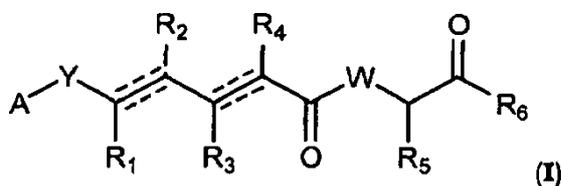
		Compuesto 89	Compuesto 96	Compuesto 98	Compuesto 99
MDA- MB-231	CI 50	2,96E-10	1,31E-5	1,04E-7	2,72E-6
	TGI	>1,74E-9	>1,90E-5	1,81E-7	6,11E-6
	CL50	>1,74E-9	>1,90E-5	>1,21E-5	1,32E-5
A549	CI 50	1,38E-10	7,78E-6	1,11E-7	3,06E-6
	TGI	2,79E-10	>1,90E-5	4,95E-7	6,62E-6
	CL50	8,19E-10	>1,90E-5	>1,21E-5	1,22E-5
HT29	CI 50	8,02E-11	5,89E-6	5,32E-8	9,00E-7
	TGI	1,27E-10	8,92E-6	7,01E-8	2,21E-6
	CL50	2,27E-10	>1,90E-5	1,69E-7	5,77E-6

Tabla 1. (cont.)

		Compuesto 100
MDA- MB-231	CI 50	3,48E-7
	TGI	>1,58E-5
	CL50	>1,58E-5
A549	CI 50	3,95E-7
	TGI	2,21E-6
	CL50	>1,58E-5
HT29	CI 50	5,38E-8
	TGI	3,01E-7
	CL50	7,59E-6

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I



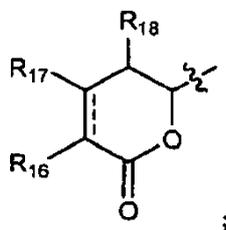
en la que Y se selecciona de $-\text{CHR}_{\text{ay}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-$, $-\text{CR}_{\text{ay}}=\text{CR}_{\text{by}}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$, $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ y $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{C}\equiv\text{C}-$;

cada R_{ay} , R_{by} y R_{cy} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

cada R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

R_6 se selecciona de NR_8R_9 y OR_{10} ;

A es



W se selecciona de O y NR_7 ;

R_7 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, o R_7 y R_5 junto con el átomo de N y el átomo de C correspondientes a los que están unidos pueden formar un grupo heterocíclico sustituido o no sustituido;

R_8 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_4-C_{12} sustituido o no sustituido;

R_{10} se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

cada línea de puntos representa un enlace opcional, pero cuando existe un triple enlace entre los átomos de C a los que están unidos R_1 y R_2 , R_1 y R_2 están ausentes, y cuando existe un triple enlace entre los átomos de C a los que están unidos R_3 y R_4 , R_3 y R_4 están ausentes;

R_9 se selecciona de hidrógeno, COR_a , COOR_a , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_4-C_{12} sustituido o no sustituido, con la condición de que cuando Y es $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CHR}_{\text{by}}-\text{CHR}_{\text{cy}}-$ o $-\text{CHR}_{\text{ay}}-\text{CR}_{\text{by}}=\text{CR}_{\text{cy}}-$ y existe un enlace sencillo o doble entre los átomos de C a los que R_3 y R_4 están unidos, R_9 es alqueno C_4-C_{12} sustituido o no sustituido;

R_{16} , R_{17} y R_{18} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, OR_a , OCOR_a , OCOOR_a , NR_aR_b , NR_aCOR_b y NR_aC ($=\text{NR}_a$) NR_aR_b , alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido y alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido;

cada R_a y R_b se seleccionan de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1-C_{12} sustituido o no sustituido, alqueno C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, alquino C_2-C_{12} sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y grupo heterocíclico sustituido o no sustituido; o

una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

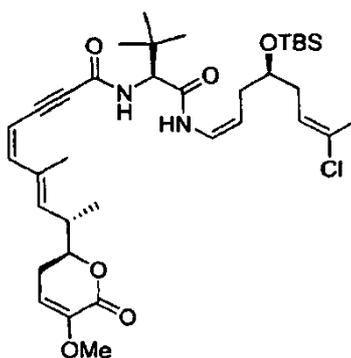
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R_{16} se selecciona de hidrógeno, OR_a y OCOR_a , en el que R_a se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_6 sustituido o no sustituido.

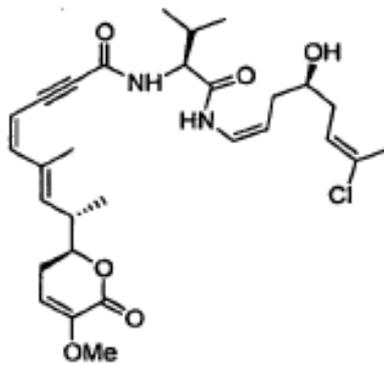
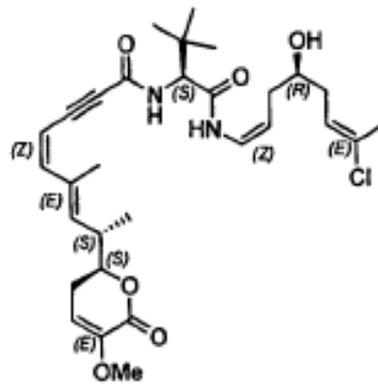
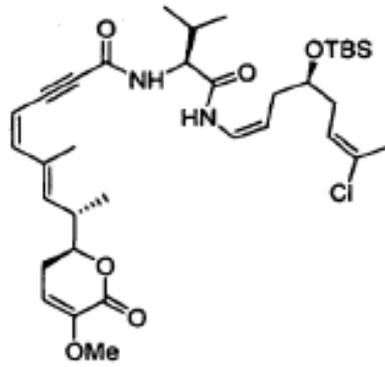
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que R_{16} se selecciona de hidrógeno, OH y metoxi.

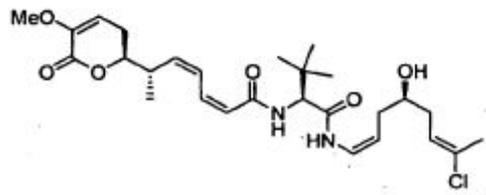
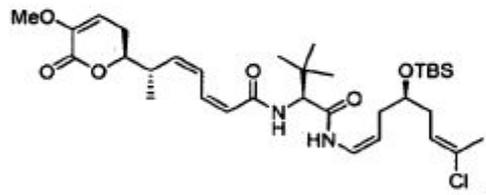
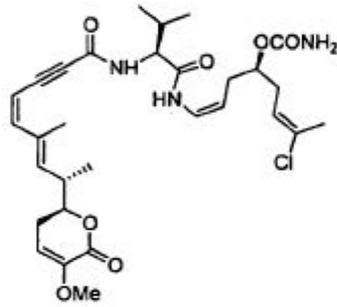
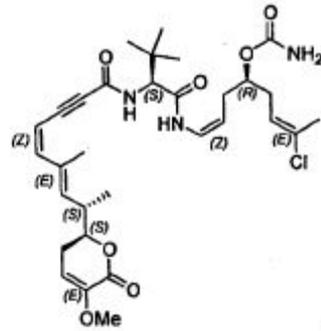
4. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que un enlace adicional está presente entre los átomos de C al que están unidos R_{16} y R_{17} .

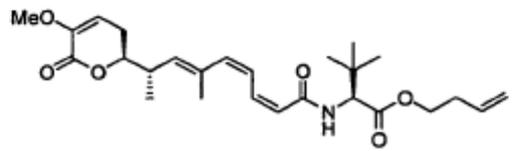
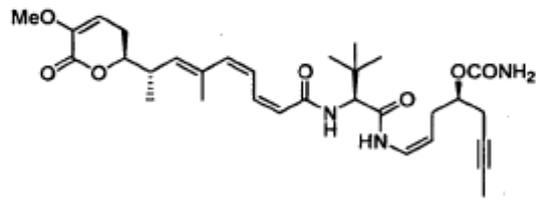
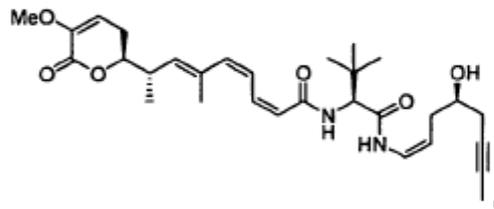
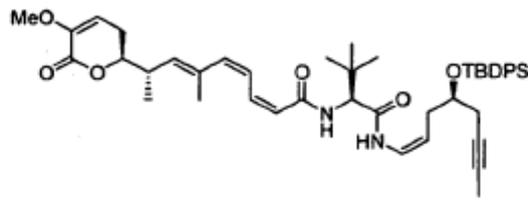
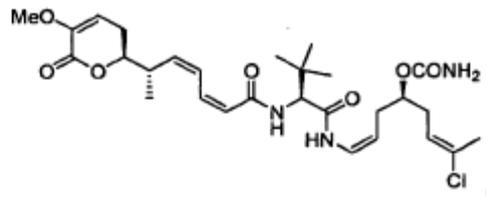
5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el R_{17} y R_{18} son hidrógeno.

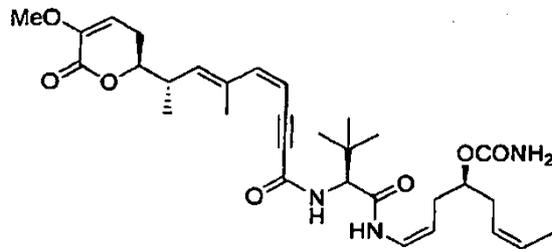
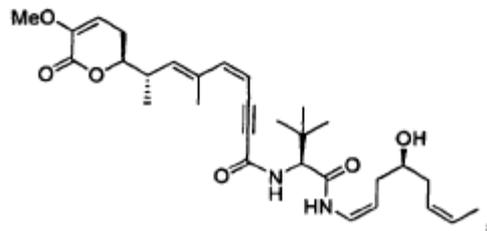
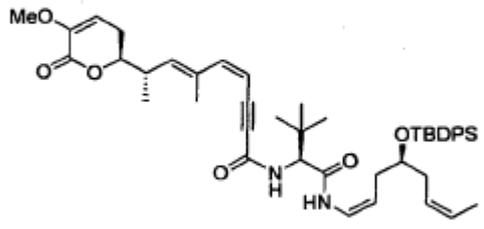
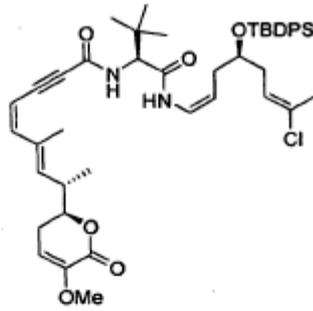
6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y un alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido.
- 5 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el que R_1 , R_2 , R_3 y R_4 a son hidrógeno.
8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que Y se selecciona de CHR_{ay} , $-CR_{ay}=CR_{by}$ y $-CHR_{ay}-CR_{by}=CR_{cy}$, y en el que R_{ay} , R_{by} y R_{cy} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido.
- 10 9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R_{ay} , R_{by} y R_{cy} se seleccionan de forma independiente de hidrógeno y metilo.
- 15 10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_5 se selecciona de hidrógeno y un alquilo C_1 - C_6 sustituido o no sustituido.
11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en el que R_5 se selecciona de metilo, isopropilo y terc-butilo.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que W es NR_7 y en el que R_7 es como se define en la reivindicación 1.
- 20 13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en el que R_7 es hidrógeno.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que W es NR_7 y en el que R_7 y R_5 junto con el correspondiente átomo de N y átomo de C al que están unidos forman un grupo pirrolidina sustituido o no sustituido.
- 25 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que R_6 es NR_8R_9 y en el que R_8 es hidrógeno y R_9 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} sustituido o no sustituido y alquenilo C_4 - C_{12} sustituido o no sustituido.
- 30 16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el que R_9 se selecciona de alquenilo C_2 - C_{12} sustituido y alquenilo C_4 - C_{12} sustituido que están sustituidos en una o más posiciones con halógeno, OR' , $=O$, $OCOR'$, $OCONHR'$, $OCONR'R'$, $CONHR'$, $CONR'R'$ y OH protegido, en el que cada uno de los grupos R' se selecciona de forma independiente de hidrógeno, alquilo C_1 - C_{12} sustituido o no sustituido, alquenilo C_2 - C_{12} sustituido o no sustituido, alquinilo C_2 - C_{12} sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido.
- 35 17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que un enlace adicional está presente entre los átomos de C a los que R_1 y R_2 están unidos, y uno o dos enlaces adicionales están presentes entre los átomos de C a los que están unidos R_3 y R_4 .
- 40 18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:











5 o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

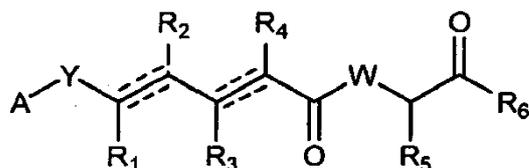
19. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo y un vehículo o un diluyente farmacéuticamente aceptables.

10 20. Un compuesto o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar como medicamento.

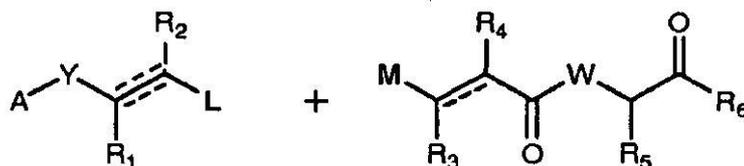
15 21. Un compuesto o una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, para usar en el tratamiento del cáncer.

22. Uso de un compuesto o de una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una sal, un tautómero o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

20 23. Un procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula I



5 como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ también son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende el acoplamiento de fragmentos C y D



Fragmento C

Fragmento D

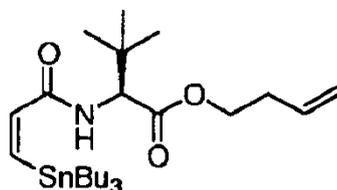
en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A, Y y W son los grupos deseados como se define en el compuesto de fórmula I o un grupo protector adecuado según se necesite, y L y M son grupos de reacción o salientes adecuados.

10 24. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 23, en el que el compuesto de fórmula I es cualquier compuesto definido en la reivindicación 18.

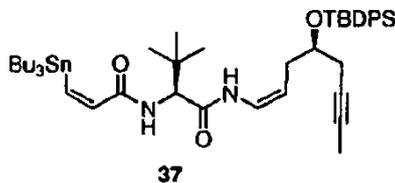
15 25. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 24, en el que el grupo saliente "L" es yoduro.

26. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25, en el que el grupo reactor "M" es tributilestaño.

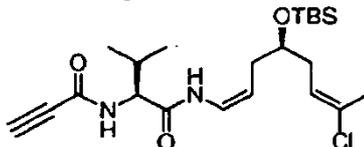
20 27. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que el fragmento D es:



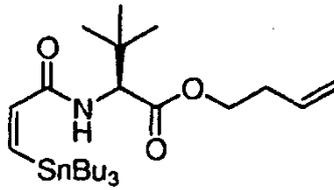
25 28. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 23 a 26, en el que el fragmento D es:



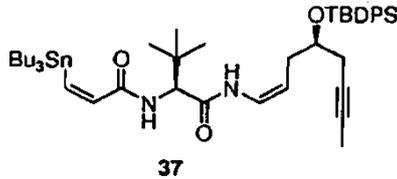
29. Un compuesto de acuerdo con la definición de fragmento D de la reivindicación 23, que es



30 30. Un compuesto de acuerdo con la definición de fragmento D de la reivindicación 23, que es

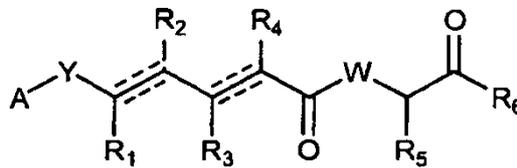


31. Un compuesto de acuerdo con la definición de fragmento D de la reivindicación 23, que es



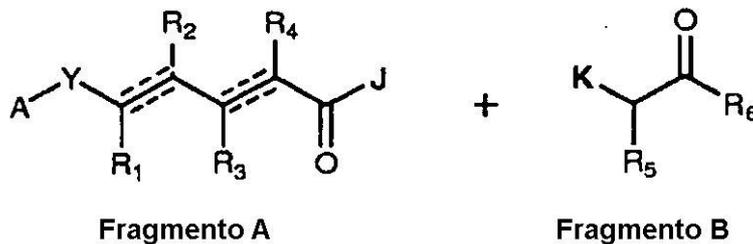
5

32. Un procedimiento para la preparación de compuestos de acuerdo con la Fórmula I



10

como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que A, Y, W, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ también son como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, que comprende el acoplamiento de fragmentos A y B



15

en el que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, A e Y son los grupos deseados o un grupo protector adecuado según se necesite, y J y K son los grupos de reacción o salientes adecuados.

33. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 32, en el que el compuesto de fórmula I es cualquier compuesto definido en la reivindicación 18.