



CSA125947



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-121512

SOLICITUD

PATENTE D

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121512-00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:23:53

Dep. 2020 DIR NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 333

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO: "SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS
ANÁLOGOS" _____

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 487/14**

71. SOLICITANTE : **NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.**

DOMICILIO: SAN DIEGO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS
UNIDOS DE AMÉRICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTÁ, D.C. 3 SET. 2010

(FORMA P 10).

07-10-2010

de

11 11 2010

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121512- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:23:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.

Dirección: 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: San Diego, Estado de California, Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de California, Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: TAOTAO, Ling y DANISHEFSKY, Samuel.

Dirección: 9138 Regents Road, Apt. K. La Jolla, CA 92037 y 22 Brayton Street, Englewood, NJ 07631.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/036376

Fecha: 06/03/09

Publicación Internacional No. WO 2009/134531 A2

Fecha: 05/11/09

⑥

Título (54)

“SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS ANÁLOGOS”

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 487/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US
US

07-03-08
18-06-08

61/034,900
61/073,545

⑨

Comprobante de Pago No. 10-65,287

Fecha: Agosto 10 de 2010

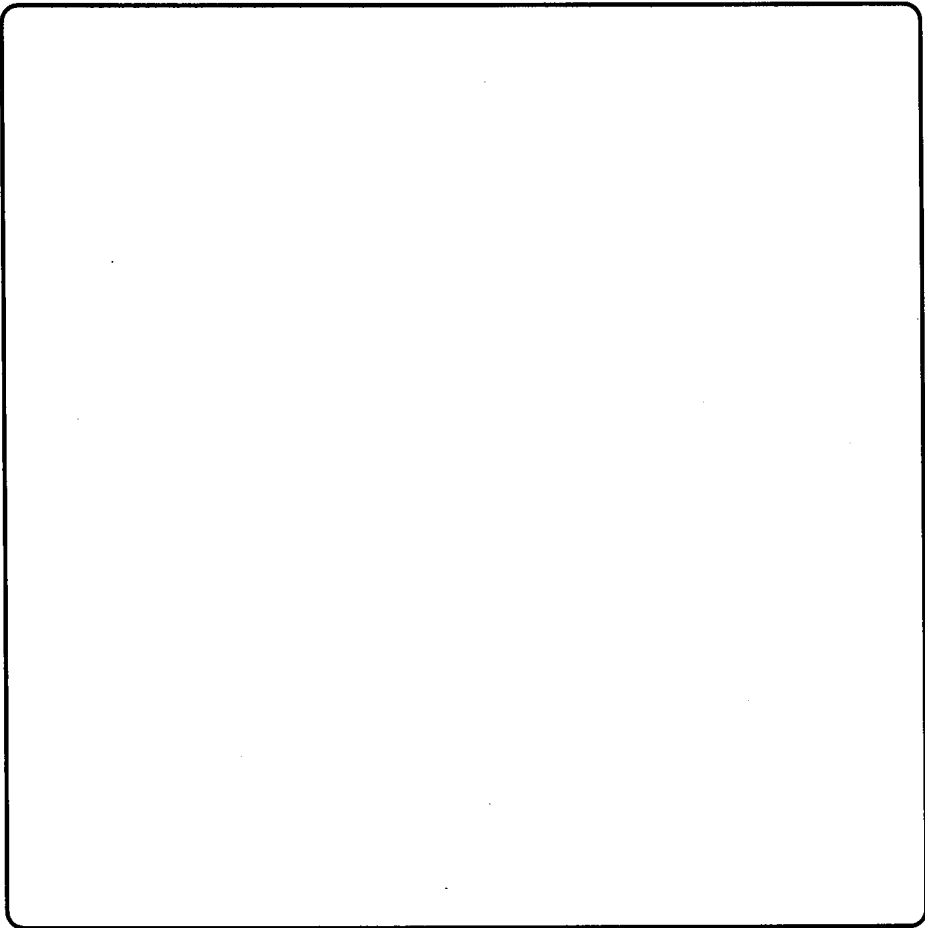
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación y dibujos.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 65,287
FECHA : AGOSTO 10 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121512- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:23:53 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 333

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLORERA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	52797065	09/08/2010	33,644,000.00

**** CONCEPTO ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLORED** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO

APOSTILLE

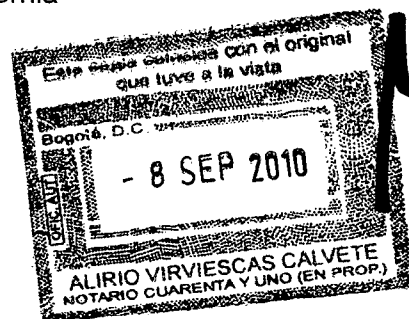
(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

1. País: *Estados Unidos de América*
2. Este Documento Público ha sido firmado por Linda D. Rodríguez
3. En ejercicio de su investidura de Notario Público, Estado de California
4. Lleva el sello/timbre de Linda D. Rodríguez, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. Certificado en Sacramento, California
6. Fecha: Mayo 31, 2005
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. N° 241115
9. Sello/ timbre
10. Firma (Ilegible)

Secretario de Estado



N. del T. hay un sello dorado en relieve: "The Great Seal of the State of California".

[Signature]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN 14 A 11:10

ues
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

377027
Ibar Espinola
COTA PARA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



BOGOTÁ, D.C. - 14 JUN 2005
COTIZACIÓN: 377027
COTIZACIÓN: 377027
COTIZACIÓN: 377027
COTIZACIÓN: 377027

Estado de California)

Condado de San Diego) ss.

El día 23 de Mayo, año 2005, ante mi, Linda D. Rodríguez, Notario Público, compareció personalmente Kobi M. Sethna, de **Nereus Phamaceuticals, Inc.**, a quien conozco personalmente cómo la persona cuyo nombre suscribe el presente instrumento y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello de tinta: Linda D. Rodríguez. Comisión N° 1523682, Notario Público, California, Condado de San Diego. La comisión expira: Oct. 31, 2008.

PODER DE REPRESENTACION LEGAL

Documento escrito en Inglés y Español.

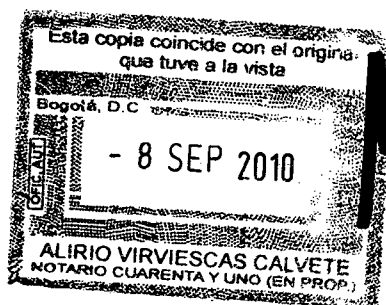
DE: NEREUS PHARMACEUTICALS, INC., con domicilio en 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121, U.S.A.

PARA: Alicia Lloreda y/o Gustavo Tamayo y/o Ignacio Santamaría y/o Enrique Alvarez de Bogotá, Colombia.

Dado y firmado el día 23 de Mayo, año 2005.

(firma ilegible)

Kobi M. Sethna, Presidente y Gerente General (CEO)




ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Traducción Oficial de un documento escrito originalmente en Inglés, el cual para identificación lleva el sello de Ilbar A. Español Español, Traductor e Intérprete Oficial, según Resolución # 0920, 1996 del Ministerio de Justicia, República de Colombia.

CERTIFICADO DEL REPRESENTANTE CORPORATIVO

Por el presente declaro que **Nereus Pharmaceuticals Inc.**, es una corporación debidamente organizada y existente bajo las leyes de California, U.S.A., con su sede comercial principal en 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 U.S.A. y que yo Kobi M. Sethna soy el Presidente y Gerente General de dicha corporación y estoy debidamente autorizado cómo representante legal para formalizar ciertos documentos relacionados con patentes, modelos de utilidad, diseños y marcas registradas, en nombre y beneficio de la corporación.

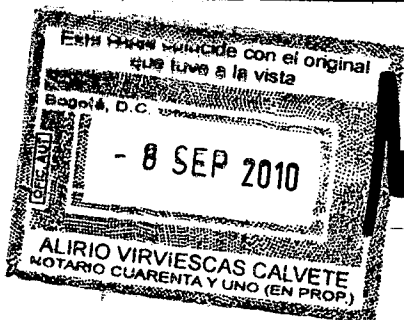
Por el presente testifico que Nereus Pharmaceuticals Inc., está constituida legalmente por un periodo de duración aún no vencido, la cual ejerce su objeto social de conformidad con las leyes de California, U.S.A. Yo he visto el Acta Constitutiva de dicha corporación, formalizada en San Diego, California, en la fecha de Mayo 23, 2005, y por el presente doy fe que los hechos contenidos en el presente son ciertos.

Fecha: Mayo 23, 2005

En nombre de **Nereus Pharmaceuticals, Inc**

Por: (firma ilegible)

Kobi M. Sethna, Presidente & Gerente General




ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

ESTADO DE CALIFORNIA
SECRETARIO DE ESTADO
APOSTILLE

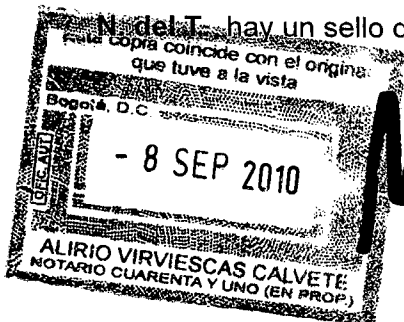
(Convención de la Haya de Octubre 5, 1961)

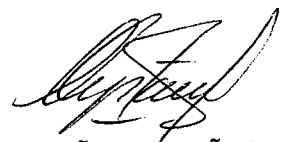
1. País: *Estados Unidos de América*
2. Este Documento Público ha sido firmado por Linda D. Rodríguez
3. En ejercicio de su investidura de Notario Público, Estado de California
4. Lleva el sello/timbre de Linda D. Rodríguez, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. Certificado en Sacramento, California
6. Fecha: Mayo 31, 2005
7. Por el Subsecretario de Estado, Estado de California
8. N° 241116
9. Sello/ timbre
10. Firma (Ilegible)

Secretario de Estado




ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

Estado de California)

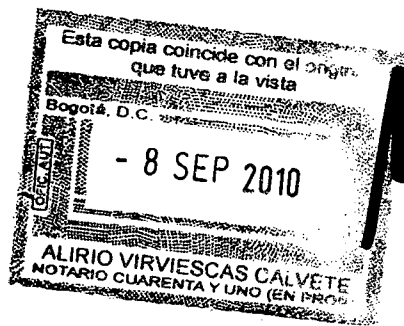
Condado de San Diego) ss.

El día 23 de Mayo, año 2005, ante mi, Linda D. Rodríguez, Notario Público, compareció personalmente Kobi M. Sethna, de **Nereus Phamaceuticals, Inc.**, a quien conozco personalmente cómo la persona cuyo nombre suscribe el presente instrumento y quien reconoció en mi presencia haber formalizado el mismo dentro de su investidura, y que mediante su firma en el documento, la persona o entidad en cuyo nombre actuó, formalizó el documento.

En TESTIMONIO firmo y sello

Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello de tinta: Linda D. Rodríguez. Comisión N° 1523682, Notario Público, California, Condado de San Diego. La comisión expira: Oct. 31, 2008.



[Signature]
ILBAR A. ESPAÑOL ESPAÑOL
Traductor e Interprete Oficial
Inglés Español Inglés
Resolución Minjusticia No. 0920
Agosto de 1996

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

777074

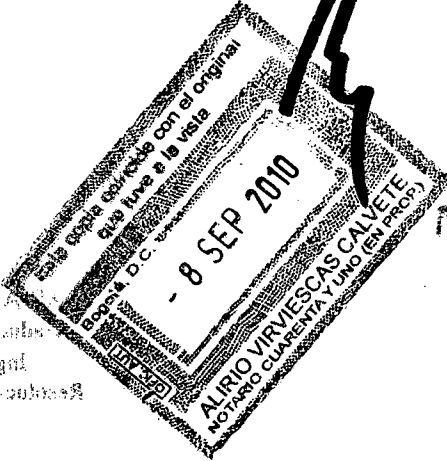
2005 JUN 14 A 11:11

Elbar Espind

403

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS



State of California



SECRETARY OF STATE

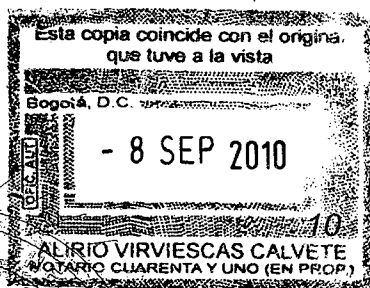
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

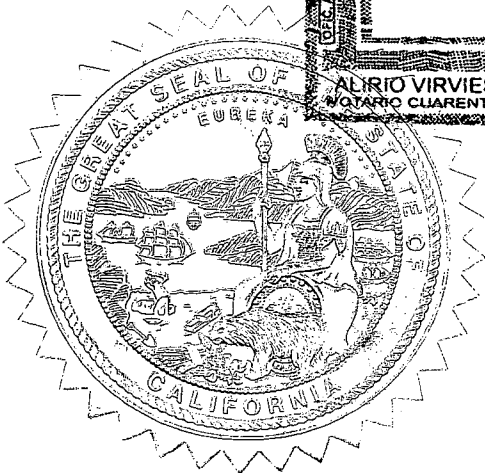
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Linda D. Rodriguez
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Linda D. Rodriguez, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 31st day of May 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 241115
9. Seal/Stamp:



Signature



[Signature]

Secretary of State



STATE OF California

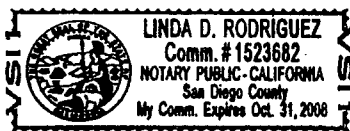
) ss.

COUNTY OF San Diego

On 05/23/05, before me, Linda D. Rodriguez, Notary Public personally appeared Kobi M. Sethna, of Nereus Pharmaceuticals, Inc., personally known to me (~~or proved to me on the basis of satisfactory evidence~~) to be the person(s) whose name(s) ~~is~~ subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that ~~he~~ she ~~they~~ executed the same in ~~his~~ her ~~their~~ authorized capacity(~~ies~~), and that by ~~his~~ her ~~their~~ signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

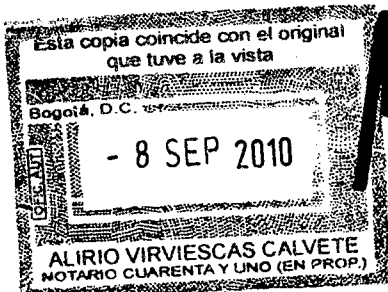
WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Linda D. Rodriguez
Signature

1710742
051205



Los abajo firmados,

NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.

Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de California, Estados Unidos de America.

con domicilio en

10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
Estados Unidos de America

The undersigned,

NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.

A corporation organized and existing under the laws of the California, United States of America.

domiciled at

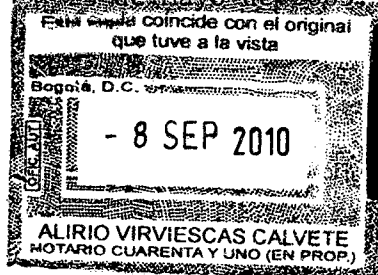
10480 Wateridge Circle
San Diego, CA 92121
United States of America

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado 23 de Mayo de 2005.



hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

May 23, 2005

Kobi M. Sethna

Kobi M. Sethna, President & CEO

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

CORPORATION NATIONALITY REPRESENTATIVE CERTIFICATE

I hereby declare that **Nereus Pharmaceuticals, Inc.**, of USA, is a corporation duly organized and existing under the laws of California, USA, and having its principle place of business at 10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 USA, and that I, Kobi M. Sethna, am President and Chief Executive Officer of said corporation and am duly authorized as a lawful representative to execute certain documents relating to patents, utility models, designs and trademarks on behalf of the corporation.

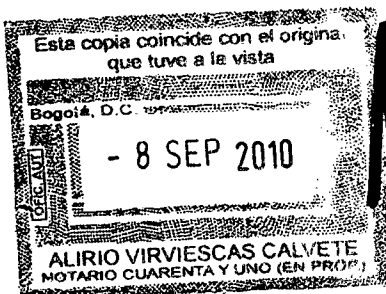
I hereby attest that Nereus Pharmaceuticals, Inc. is legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purpose in accordance with the laws of California, USA. I have seen the Articles of Incorporation of said corporation executed at San Diego, California, under date of May 23, 2005, and hereby attest that the facts therein contained are true.

Dated this 23rd day of May 2005

On behalf of Nereus Pharmaceuticals, Inc.

By: Kobi M. Sethna

Printed Name and Title: Kobi M. Sethna, President & CEO



State of California



SECRETARY OF STATE

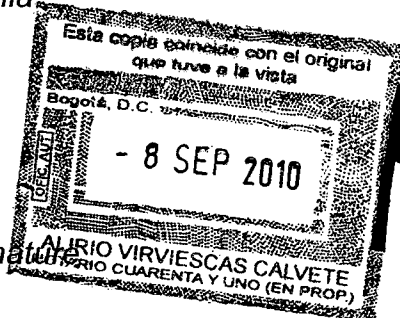
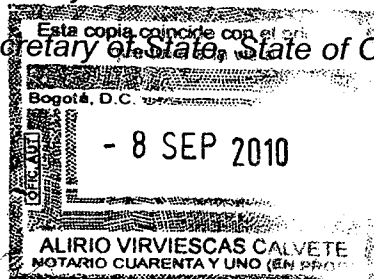
APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

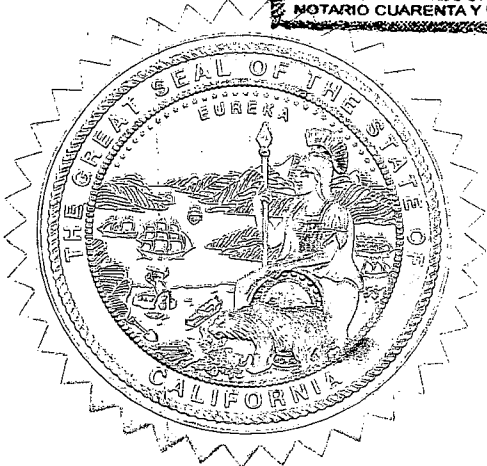
1. Country: United States of America
This public document
2. has been signed by Linda D. Rodriguez
3. acting in the capacity of Notary Public, State of California
4. bears the seal/stamp of Linda D. Rodriguez, Notary Public,
State of California

CERTIFIED

5. At Sacramento, California
6. the 31st day of May 2005
7. by Deputy Secretary of State, State of California
8. No. 241116
9. Seal/Stamp:



10. Signature



[Signature]

Secretary of State



STATE OF California
) ss.
COUNTY OF San Diego

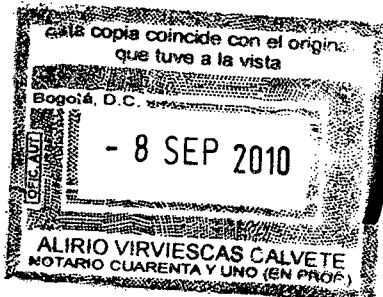
On 5/23/05, before me, Linda D. Rodriguez, Notary Public personally appeared Kobi M. Sethna, of Nereus Pharmaceuticals, Inc., personally known to me (or proved to me on the basis of satisfactory evidence) to be the person(s) whose name(s) is subscribed to the within instrument, and acknowledged to me that he/she/they executed the same in his/her/their authorized capacity(ies), and that by his/her/their signature(s) on the instrument the person(s), or the entity upon behalf of which the person(s) acted, executed the instrument.

WITNESS my hand and official seal.

[SEAL]



Linda D. Rodriguez
Signature



74

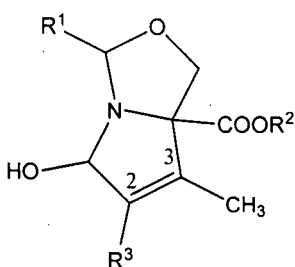
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) No. de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 487/14	
(22) Fecha de solicitud: 30-09-2010		(71) Solicitante(s): NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/034,900	07-03-08	US
	61/073,545	18-06-08	US
		(72) Inventor(es): TAOTAO, Ling y DANISHEFSKY, Samuel.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha límite inicio fase nacional: 07-10-2010		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 05-11-09
	Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-09		No. publicación: WO 2009/134531 A2
	No. de solicitud: PCT/US2009/036376		
(54) Título:			
"SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS ANÁLOGOS"			

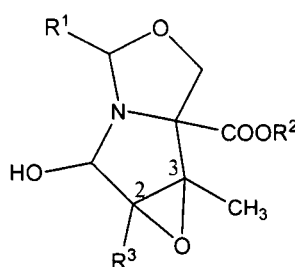
Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un método de síntesis química, caracterizado porque comprende: (a) oxidar un compuesto de la fórmula (XXII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIV):

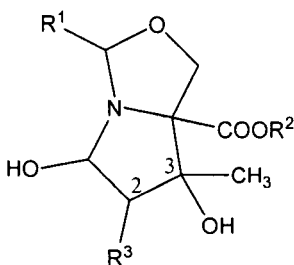


(XXII)



(XXIV); y

(b) romper el epóxido del compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula (XV):



(XXV),

en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R² se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; y R³ se elige del grupo que consiste de un C₁₋₂₄ alquilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquenilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquinilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquenilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido y un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) No. de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 30-09-2010

(51) Clasificación Internacional: C07D 487/14

(71) Solicitante(s): **NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.**

(72) Inventor(es): TAOTAO, Ling y DANISHEFSKY, Samuel.

(74) Apoderado: **ALICIA LLORED A RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	61/034,900	07-03-08	US
	61/073,545	18-06-08	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-10-2010

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-09

No. de solicitud: **PCT/US2009/036376**

(87) Publicación internacional

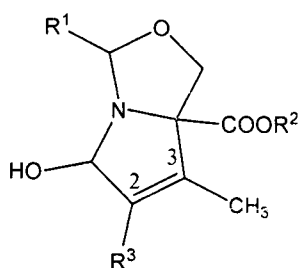
Fecha: 05-11-09

N° publicación: **WO 2009/134531 A2**

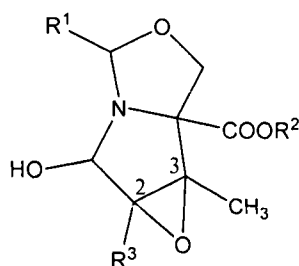
(54) TÍTULO: **"SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS ANÁLOGOS"**

 INDUSTRIA Y COMERCIO SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO	
(21) No. de solicitud: _____ (22) Fecha de solicitud: 30-09-2010 (51) Clasificación Internacional: C07D 487/14 (71) Solicitante(s): NEREUS PHARMACEUTICALS, INC. (72) Inventor(es): TAOTAO, Ling y DANISHEFSKY, Samuel. (74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 61/034,900 07-03-08 US 61/073,545 18-06-08 US (85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-10-2010 (86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 06-03-09 No. de solicitud: PCT/US2009/036376 (87) Publicación internacional: Fecha: 05-11-09 No. Publicación : WO 2009/134531 A2		FIGURA CARACTERISTICA 6 X 6 cm	
(54) TÍTULO: "SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS ANÁLOGOS"			
(57) Resumen: Reivindicación número 1.-			

Un método de síntesis química, caracterizado porque comprende: (a) oxidar un compuesto de la fórmula (XXII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIV):

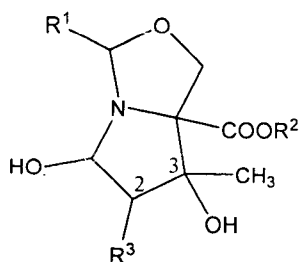


(XXII)



(XXIV); y

(b) romper el epóxido del compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula (XXV):



(XXV),

en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R² se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; y R³ se elige del grupo que consiste de un C₁₋₂₄ alquilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquenilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquinilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquenilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido y un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido.

DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS

RESOLUCION No

8943

POR LA CUAL SE NIEGA EL REGISTRO DE UNA MARCA

EXPEDIENTE No 94 59157

EL JEFE DE LA DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS
en ejercicio de sus facultades legales y,

RESUELVE

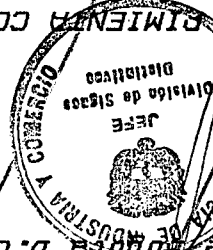
ARTICULO PRIMERO: Negar el registro de la expresion MERCADOS PUERTA PUERTA (ETIQUETA) para distinguir los servicios destinados para distribucion, venta y comercializacion de toda clase de productos que conforman un mercado; productos comprendidos en la clase 42a de la Clasificacion Internacional de Niza, solicitada por BASILIO GOMEZ GOMEZ con domicilio en MEDELLIN, ANTIOQUIA, COLOMBIA.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente esta resolucin al doctor JOSE WILLIAM MARTINEZ MOLINA apoderado del solicitante, o a quien haga sus veces, entregandosele copia de la misma y advirtiendole que contra esta resolucin proceden los recursos de reposicion ante el Jefe de la Division de Signos Distintivos y el de apelacion para ante el Superintendente Delegado para la Propiedad Industrial, interpuestos dentro de los cinco dias siguientes a su notificacion.

ARTICULO TERCERO: En firme esta providencia archivase el expediente.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafe de Bogota D.C., a los

12 MAY 1995



MARIA DEL SOCORRO RIMENA CORBACHO
JEFE DIVISION DE SIGNOS DISTINTIVOS (E)

APODERADO: JOSE WILLIAM MARTINEZ MOLINA
DIRECCION: CARRERA 7 No 24-89 OF 3403
CIUDAD: SANTAFE DE BOGOTA, M COLOMBIA.

PATENT COOPERATION TREATY

KJM
NEREUS.176VPC
NM/ PK.

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:
KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP
Attn. Mallon, Joseph J.
2040 Main Street, 14th Floor
Irvine, CA 92614
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

REGISTERED MAIL

INVITATION TO PAY ADDITIONAL FEES
AND, WHERE APPLICABLE, PROTEST FEE
(PCT Article 17(3)(a) and Rule 40.1 and 40.2(e))

Applicant's or agent's file reference NEREUS.176VP	Date of mailing (day/month/year) 18/12/2009
International application No. PCT/US2009/036376	PAYMENT DUE within ONE MONTH from the above date of mailing
Applicant NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.	International filing date (day/month/year) 06/03/2009

1. This International Searching Authority

- (i) considers that there are 3 (number of) inventions claimed in the international application covered by the claims indicated on an extra sheet:
- (ii) therefore considers that **the international application does not comply with the requirements of unity of invention** (Rules 13.1, 13.2 and 13.3) for the reasons indicated on an extra sheet:
- (iii) ☒ has carried out a partial international search (see Annex) ☐ will establish the international search report on those parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:
see extra sheet
- (iv) will establish the international search report on the other parts of the international application only if, and to the extent to which, additional fees are paid.

2. Consequently, the applicant is hereby invited to pay, within the time limit indicated above, the amount indicated below:

EUR 1.700,00 x 2 = EUR 3.400
Fee per additional invention number of additional inventions currency/total amount of additional fees

3. The applicant is informed that, according to Rule 40.2(c), the payment of any additional fee may be made under protest, i.e., a reasoned statement to the effect that the international application complies with the requirement of unity of invention or that the amount of the required additional fee is excessive, where applicable, subject to the payment of a protest fee. Where the applicant pays additional fees under protest, the applicant is hereby invited, within the time limit indicated above, to pay a protest fee (Rule 40.2(e)) in the amount of EUR 750,00 (currency/amount)

Where the applicant has not, within the time limit indicated above, paid the required protest fee, the protest will be considered not to have been made and the International Searching Authority will so declare.

4. ☐ Claim(s) Nos. have been found to be unsearchable under Article 17(2)(b) because of defects under Article 17(2)(a) and therefore have not been included with any invention.

Name and mailing address of the International Searching Authority  European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Chantal Gottar
--	--------------------------------------

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-94, 96-101, 120-137, 140-145 (all complete), 146-149 (part)

directed to methods of synthesis involving the compounds (XXII), (XXIV) and/or (XXV) (independent claims 1, 80, 89), the compounds (VII), (VIII) and/or (IX) (independent claims 8, 83, 92, 96, 99) and the compounds (XXIV), (VII) and (VIII) (independent claims 140, 142, 144);

2. claims: 95, 138, 139 (all complete), 146-149 (part)

directed to a method of preparing compound (VI-A) and the compounds (Va-A) and (VI-A) occurring therein;

3. claims: 102-119 (complete)

directed to processes for preparing compound (VI).

The application is directed to multiple synthesis' of various intermediates for salinosporamide A and analogs thereof. Synthesis of salinosporamide A are inter alia known from WO 2007/117591 A (D2) and LING ET AL. ORG. LETT. 2007, 9, 2289-2292 and Supporting Information pages S1-S34 (D3). In this context, the present compound (VI) is already known as a dehydration product of a present compound (V) (cf. D2, pages 134-135: compound XXIX-1; D3, page 2291, figure 2 and left column: "dehydration product 25", supporting information, pages S3-S4: compound 25). In view of D2 and/or D3 as relevant state of the art the different problems underlying the identified inventions may be seen in (i) the provision of novel intermediates and synthesis routes for salinosporamide A and analogs thereof and (ii) the provision of alternative methods for preparing compound (VI). The contributions claimed in the present application which are possibly made over the prior art are:

- (a) the provision of synthesis routes involving the intermediates (XXIV) and (XXV) or (VIII) and (IX);
- (b) the provision of stereoisomers (Va-A) and (VI-A) of the known compounds (V) and (VI) of the prior art (i.e. stereoisomers of the compounds V-1A to V-1C and XXIX-1 of D2 respectively of the compounds 5 and 23 to 25 of D3); and
- (c) the provision of alternative methods for preparing compound (VI), these methods involving the intermediate (III-2).

These contributions, however, have nothing more in common than each single of these contributions has in common with the prior art. Consequently, starting from D2 or D3 these contributions diverge in three different directions and are, thus, not so linked as to form one single

INVITATION TO PAY ADDITIONAL FEES

International application No.

PCT/US2009/036376

inventive concept, which would support the unity of the invention.

**Annex to Form PCT/ISA/206
COMMUNICATION RELATING TO THE RESULTS
OF THE PARTIAL INTERNATIONAL SEARCH**

International Application No
PCT/US2009/036376

1. The present communication is an Annex to the invitation to pay additional fees (Form PCT/ISA/206). It shows the results of the international search established on the parts of the international application which relate to the invention first mentioned in claims Nos.:
see 'Invitation to pay additional fees'
2. This communication is not the international search report which will be established according to Article 18 and Rule 43.
3. If the applicant does not pay any additional search fees, the information appearing in this communication will be considered as the result of the international search and will be included as such in the international search report.
4. If the applicant pays additional fees, the international search report will contain both the information appearing in this communication and the results of the international search on other parts of the international application for which such fees will have been paid.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	US 2009/234137 A1 (LING TAOTAO [US] ET AL.) 17 September 2009 (2009-09-17) The whole document.	1-94, 96-101, 120-137, 140-149
A	WO 2007/117591 A2 (NEREUS PHARMACEUTICALS INC [US]; LING TAOTAO [US]; MACHERLA VENKATA RA) 18 October 2007 (2007-10-18) Page 11, scheme A; page 104, scheme 8-3; pages 134-136, examples 7, 8.	1-94, 96-101, 120-137, 140-149
A	LING ET AL.: "Enantioselective Total Synthesis of (-)-Salinosporamide A (NPI-0052)" ORGANIC LETTERS, vol. 9, no. 12, 2007, pages 2289-2292, XP002553295 -& LING ET AL.: "Supporting information: Enantioselective Total Synthesis of (-)-Salinosporamide A (NPI-0052)" ORGANIC LETTERS SUPPORTING INFORMATION, [Online] 2007, pages S1-S34, XP002555482 Retrieved from the Internet: URL: http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/o10706051/suppl_file/o10706051s120070501_103247.pdf [retrieved on 2009-11-02] compounds 5, 10, 23, 24, 25	1-94, 96-101, 120-137, 140-149

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Patent Family Annex

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2009/036376

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 2009234137	A1	17-09-2009	WO	2009134531 A2		05-11-2009
WO 2007117591	A2	18-10-2007	AU	2007235323 A1		18-10-2007
			CA	2648317 A1		18-10-2007
			EP	2013167 A2		14-01-2009
			JP	2009532484 T		10-09-2009
			KR	20080109071 A		16-12-2008



(43) International Publication Date
5 November 2009 (05.11.2009)

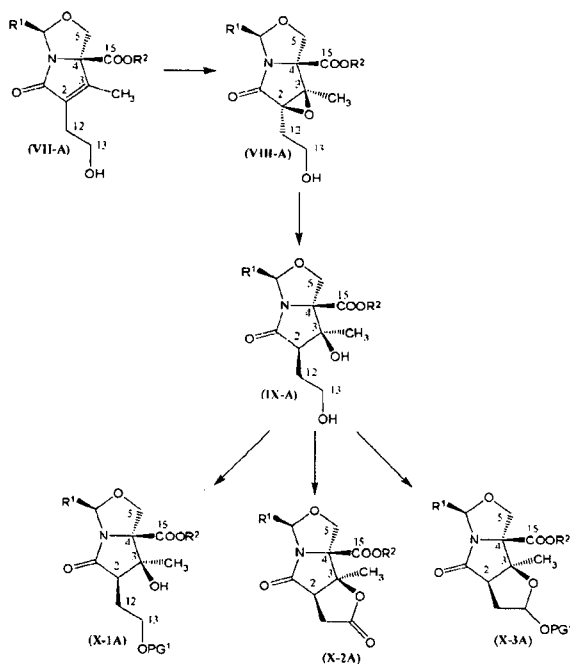
(10) International Publication Number
WO 2009/134531 A2

- (51) International Patent Classification:
C07D 487/14 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/036376
- (22) International Filing Date:
6 March 2009 (06.03.2009)
- (25) Filing Language:
English
- (26) Publication Language:
English
- (30) Priority Data:
61/034,900 7 March 2008 (07.03.2008) US
61/073,545 18 June 2008 (18.06.2008) US
- (71) Applicant (for all designated States except US):
NEREUS PHARMACEUTICALS, INC. [US/US];
10480 Wateridge Circle, San Diego, CA 92121 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): TAOTAO, Ling
[CN/US]; 9138 Regents Road, Apt. K, La Jolla, CA
92037 (US). DANISHEFSKY, Samuel [US/US]; 22
Brayton Street, Englewood, NJ 07631 (US).
- (74) Agent: MALLON, Joseph, J.; Knobbe Martens Olson &
Bear LLP, 2040 Main Street, 14th Floor, Irvine, CA
92614 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

[Continued on next page]

(54) Title: TOTAL SYNTHESIS OF SALINOSPORAMIDE A AND ANALOGS THEREOF

Figure 4a



(57) Abstract: The present application relates to certain compounds and to methods for the preparation of certain compounds that can be used in the fields of chemistry and medicine. Specifically, described herein are methods for the preparation of various compounds and intermediates, and the compounds and intermediates themselves. More specifically, described herein are methods for synthesizing Salinosporamide A and its analogs that includes forming a compound of formula (VIII).

WO 2009/134531 A2



Published:

- *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS ANÁLOGOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente solicitud se refiere a ciertos
5 compuestos y a los métodos para la preparación de ciertos
compuestos que pueden emplearse en los campos de química y
medicina. Específicamente, aquí se describen métodos para la
preparación de diversos compuestos e intermediarios y los
compuestos e intermediarios mismos. Más específicamente,
10 aquí se describen métodos para sintetizar Salinosporamida A y
sus análogos, que incluyen formar un compuesto de la fórmula
(VIII).

15

20

25

SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y SUS ANÁLOGOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reclama prioridad de la Solicitud de
5 Patente Provisional de los E.U.A. No. de Serie 61/034,900,
con título "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs
Thereof", presentada en marzo 7, 2008; y la Solicitud de
Patente Provisional de los E.U.A. No. de Serie 61/073,545,
con título "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs
10 Thereof", presentada en junio 18, 2008, ambas de las cuales
se incorporan aquí por referencia en su totalidad, incluyendo
cualesquiera dibujos.

ANTECEDENTES

Campo

15 La presente solicitud describe ciertos compuestos y
métodos para la preparación de ciertos compuestos, que pueden
emplearse en los campos de química y medicina.

Descripción

El cáncer es una causa principal de muerte en los
20 E.U.A. A pesar de esfuerzos significantes para encontrar
nuevos enfoques para tratar cáncer, las opciones de
tratamiento primarias permanecen siendo cirugía,
quimioterapia y terapia de radiación, ya sea solas o en
combinación. La cirugía y terapia de radiación, sin embargo
25 en general son útiles solo para tipos de cáncer
substancialmente definidos y son de uso limitado para tratar

pacientes con enfermedad diseminada. La quimioterapia es el método que generalmente es útil para tratar pacientes con cáncer metastásico o cánceres difusos tales como leucemias. Aunque la quimioterapia puede proporcionar un beneficio terapéutico, a menudo falla en resultar en cura de la enfermedad debido a que las células de cáncer del paciente se vuelven resistentes al agente quimioterapéutico. Debido, en particular a la probabilidad de que las células de cáncer se vuelvan resistentes a un agente de quimioterapéutico, estos agentes comúnmente se emplean en combinación para tratar a los pacientes.

Similarmente, enfermedades infecciosas provocadas por ejemplo, por bacterias, hongos y protozoarios se están volviendo cada vez más difíciles de tratar y curar. Por ejemplo, cada vez más las bacterias, los hongos y los protozoarios están desarrollando resistencia a los actuales antibióticos y agentes quimioterapéuticos. Ejemplos de estos microbios incluyen *Bacillus*, *Leishmania*, *Plasmodium* y *Trypanosoma*.

Además, un número creciente de enfermedades y condiciones médicas se clasifican como enfermedades inflamatorias. Estas enfermedades incluyen condiciones tales como asma hasta enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades continúan afectando a cantidades cada vez más grandes de personas en todo el mundo a pesar de nuevas

terapias y avances médicos.

Por lo tanto, existe una necesidad para adicionales quimioterapéuticos, agentes anti-microbianos y agentes anti-inflamatorios para tratar cáncer, enfermedades inflamatorias y enfermedades infecciosas. Un esfuerzo continuo se hace por investigadores individuales, academias y compañías para identificar agentes quimioterapéuticos y anti-microbianos nuevos, potencialmente útiles.

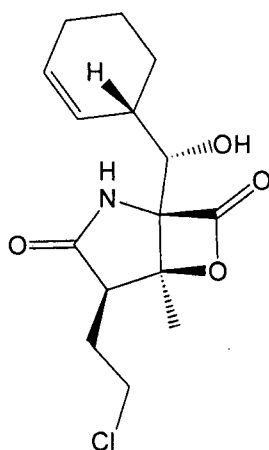
Los productos naturales de origen marino son una fuente rica de agentes anti-cáncer y agentes anti-microbianos potenciales nuevos. Los océanos son masivamente complejos y alojan un conjunto diverso de microbios que ocurren en ambientes de variaciones extremas de presión, salinidad y temperatura. Los microorganismos marinos por lo tanto han desarrollado capacidades únicas metabólicas y fisiológicas que no solo aseguran la supervivencia en hábitats o ámbitos naturales extremos y variados, sino que también ofrecen el potencial por producir metabolitos que no se observarían de microorganismos terrestres (Okami, Y. 1993 *J Mar Biotechnol* 1:59). Clases estructurales representativas de estos metabolitos incluyen terpenos, péptidos, poliquétidas y compuestos con orígenes biosintéticos mixtos. Muchas de estas moléculas tienen demostrables actividades anti-tumor, anti-bacterianas, anti-fungales, anti-inflamatorias o inmunosupresoras (Bull, A.T. et al. 2000 *Microbiol Mol Biol*

Rev **64**:573; Cragg, G.M. & D.J. Newman 2002 *Trends Pharmacol Sci* **23**:404; Kerr, R.G. & S.S. Kerr 1999 *Exp Opin Ther Patents* **9**:1207; Moore, B.S 1999 *Nat Prod Rep* **16**:653; Faulkner, D.J. 2001 *Nat Prod Rep* **18**:1; Mayer, A. M. & V.K. Lehmann 2001 *Anticancer Res* **21**:2489), validando la utilidad de esta fuente para aislar agentes terapéuticos invaluable. Además, el aislamiento de novedosos agentes anti-cáncer y anti-microbianos que representan clases mecanísticas alternas a aquellas actualmente en el mercado, ayudará a atender consideraciones de resistencia, incluyendo cualquier resistencia basada en mecanismo, que pueda haber sido sometido a ingeniería en patógenos para propósitos de bioterrorismo.

COMPENDIO

Las modalidades aquí descritas en general se refieren a la síntesis total de compuestos químicos, incluyendo compuestos heterocíclicos y sus análogos. Algunas modalidades se dirigen al compuesto químico deseado y compuestos intermedios. Otras modalidades se dirigen a los métodos individuales de sintetizar el compuesto químico y compuestos intermedios.

Una modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos, en donde la Salinosporamida A tiene la siguiente estructura:



10 Una modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (IX) de compuestos de las fórmulas (VII) y (VIII), en donde el compuesto de la fórmula (IX) puede emplearse para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

15 Otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XV) de compuestos de las fórmulas (IX), (X-1), (XI-1), (XII-1), (XIII-1) y (XIV-1), en donde el compuesto de la fórmula (XV) puede emplearse para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

20 Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XV), de compuestos de las fórmulas (IX), (X-2), (XI-2), (XII-2), (XIII-2), (XIV-2) y (XVII), en donde el compuesto de la fórmula (XV) puede emplearse para sintetizar Salinosporamida
25 A y sus análogos.

Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XV) de compuestos de las fórmulas (IX), (X-3), (XI-3), (XII-3), (XIII-3), (XIV-3) y (XVII), en donde el compuesto de la
5 fórmula (XV) puede emplearse para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

Una modalidad aquí descrita se describe a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (VII) de compuestos de las fórmulas (I), (II), (III-1), (IV), (V) y
10 (VI), en donde el compuesto de la fórmula (VII) puede emplearse para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

Otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (VI) de diceteno y compuestos de las fórmulas (I), (III-2) y (V), en donde el
15 compuesto de la fórmula (VI) puede emplearse para sintetizar un compuesto de la fórmula (VII) junto con Salinosporamida A y sus análogos. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (VI) puede sintetizarse de diceteno y compuestos de las fórmulas (I) y (III-2). En una modalidad, un compuesto
20 de la fórmula (VI) puede obtenerse de diceteno y compuestos de las fórmulas (I) y (III-2) sin aislamiento de cualesquiera compuestos intermedios que se forman durante la reacción.

Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (VI) de ácido acetoacético y compuestos de las fórmulas (I), (III-2)
25

y (V), en donde el compuesto de la fórmula (VI) puede emplearse para sintetizar un compuesto de la fórmula (VII), Salinosporamida A y análogos de Salinosporamida A. En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (VI) puede sintetizarse de ácido acetoacético y compuestos de las fórmulas (I) y (III-2). En una modalidad, un compuesto de la fórmula (VI) puede obtenerse de ácido acetoacético y compuestos de las fórmulas (I) y (III-2) sin aislamiento de cualesquiera compuestos intermedios que se forman durante la reacción.

Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermedio de la fórmula (III-2). Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermedio de la fórmula (VII). Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos, a través de un compuesto intermedio de la fórmula (VIII). Una modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermedio de la fórmula (IX).

Algunas modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermedio de la fórmula (XXII). En

algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XXII) puede emplearse para obtener un compuesto de la fórmula (VII), en donde el compuesto de la fórmula (VII) puede emplearse para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

5 Otras modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar análogos de Salinosporamida A a través de uno o más de los siguientes compuestos de las fórmulas (XXII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX) y (XXXI). En algunas modalidades, análogos de
10 Salinosporamida A pueden obtenerse a través de un compuesto de la fórmula (XXII). En una modalidad, análogos de Salinosporamida A pueden tener la estructura de un compuesto de la fórmula (XXXI-A-1). En otra modalidad, análogos de Salinosporamida A pueden tener la estructura del compuesto de
15 la fórmula (XXXV).

Todavía otras modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XXV) de compuestos de las fórmulas (XXII) y (XXIV), en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) puede emplearse
20 para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

Una modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (VIII) de un compuesto de la fórmula (VII). Otras modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar un
25 compuesto de la fórmula (IX) de un compuesto de la fórmula

(VIII). Algunas modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (VI), por ejemplo un compuesto de la fórmula (VI-A), de un compuesto de la fórmula (V) tal como un compuesto de la fórmula (Va-A).

5 Otras modalidades aquí descritas se refieren a un método para obtener un compuesto de la fórmula (VII) de un compuesto de la fórmula (VI). Todavía otras modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (X-2) de un compuesto de la fórmula (IX). Una

10 modalidad aquí descrita se refiere a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XXIV) de un compuesto de la fórmula (XXII). Otras modalidades aquí descritas se refieren a un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XXV) de un compuesto de la fórmula (XXIV).

15 Una modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (Va-A). Otra modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (VI-A). Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (VII). Todavía otra modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (VIII). Aún otra

20 modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (IX). Una modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (XXII). Otra modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la fórmula (XXIV). Todavía otra

25 modalidad aquí descrita se refiere a un compuesto de la

fórmula (XXV).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 ilustra esquemas de retro-síntesis para sintetizar un compuesto de la fórmula (VII).

5 La Figura 2 ilustra esquemas de retro-síntesis para sintetizar compuestos de las fórmulas (XIV-1A), (XIV-2A) y (XIV-3A).

La Figura 3 ilustra esquemas de retrosíntesis para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos.

10 Las Figuras 4 y 4a-e ilustran métodos para sintetizar Salinosporamida A y sus análogos partiendo de un compuesto de la fórmula (I) y un compuesto de la fórmula (II), un compuesto de la fórmula (I) y ácido acetoacético o un compuesto de la fórmula (I) y diceteno.

15 La Figura 5 ilustra un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (I) a partir de (S)-serina.

La Figura 6 muestra la estructura química de Salinosporamida A.

20 La Figura 7 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto de la fórmula (I-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 8 muestra un espectro ^1H RMN del precursor éster a un compuesto de la fórmula (II) en CDCl_3 .

25 La Figura 9 muestra un espectro ^1H RMN del precursor éster protegido de un compuesto de la fórmula (II).

en CDCl_3 .

La Figura 10 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto de la fórmula (II) en CDCl_3 .

La Figura 11a muestra un espectro ^1H RMN de un
5 compuesto de la fórmula (III-1B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 11b muestra un LC-MS de un compuesto de la fórmula (III-1B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$).

La Figura 12a muestra un espectro ^1H RMN de un
10 compuesto de la fórmula (IV-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 12b muestra un espectro NOESY de un compuesto de la fórmula (IV-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 12c muestra un espectro ^1H RMN de un
15 compuesto de la fórmula (IV-B1) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 12d muestra un espectro ^1H RMN de un
compuesto de la fórmula (IV-B2) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$)
20 en CDCl_3 .

La Figura 12e muestra un LC-MS de un compuesto de la fórmula (IV-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$).

La Figura 13 muestra un ^1H RMN de un compuesto (VI-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 14 muestra un espectro ^{13}C RMN de un
25

compuesto (VI-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 15 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (VII-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 16 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (VII-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 17 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (VIII-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 18 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (VIII-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 19 muestra un espectro NOESY de un compuesto (VIII-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 20 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (X-1B con $PG^1=Bz$, R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 21 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (X-1B con $PG^1=Bz$, R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 22 muestra un espectro NOESY de un compuesto de la fórmula (X-1B con $PG^1=Bz$, R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 23 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (XI-1B) (PG^1 = Bz y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 24 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (XI-1B) (PG^1 = Bz y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 25 muestra un espectro ^1H RMN de un

compuesto (VII-A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 37 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (VII-A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 38 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (VIII-A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 39 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (VIII-A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 40 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (X-1A) (PG^1 = Bz y R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 41 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (X-1A) (PG^1 = Bz y R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 42 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (XI-1A) (PG^1 = Bz y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 43 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (XI-1A) (PG^1 = Bz y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 44 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (X-2A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 45 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (X-2A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$.

La Figura 46 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (XI-2A) (R^2 = metilo) en mezcla de $DMSO-d_6$ y $CDCl_3$.

La Figura 47 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (XI-2A) (R^2 = metilo) en mezcla de $DMSO-d_6$ y $CDCl_3$.

La Figura 48 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (XI-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo y C-5-O-TES}$) en CDCl_3 .

La Figura 49 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (XII-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

5 La Figura 50 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (XII-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 51 muestra un espectro ^1H NMR de un compuesto (III-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo y R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

10 La Figura 52 muestra un espectro ^1H RMN de un compuesto (Va-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo y R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

La Figura 53 muestra un espectro ^{13}C RMN de un compuesto (Va-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo y R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

DESCRIPCIÓN DETALLADA

15 Numerosas referencias aquí se citan. Las referencias aquí citadas, incluyendo las patentes de los E.U.A. aquí citadas, cada una se consideran incorporadas por referencia en su totalidad en la presente especificación, a menos de que se anote de otra forma.

20 Modalidades incluyen, pero no están limitadas a métodos para la preparación de diversos compuestos e intermediarios, y los propios compuestos e intermediarios. En algunas modalidades, uno o más sustituyentes, uno o más compuestos o grupos de compuestos, pueden excluirse específicamente en cualquiera uno o más de los métodos o
25 compuestos descritos más completamente a continuación.

Aquí se describen métodos para sintetizar Salinosporamida A, y sus análogos. Salinosporamida A y varios análogos, así como métodos para producir la misma, se describen en las solicitudes de patentes provisionales de los

5 E.U.A. No. de Serie 60/480,270, presentada en junio 20, 2003; No. de Serie 60/566,952, presentada en abril 30, 2004; 60/627,461, presentada en noviembre 12, 2004; No. de Serie 60/633,379, presentada en diciembre 3, 2004; No. de Serie 60/643,922, presentada en enero 13, 2005; No. de Serie

10 60/658,884, presentada en marzo 4, 2005; No. de Serie 60/676,533, presentada en abril 29, 2005; No. de Serie 60/567,336, presentada en abril 30, 2004; 60/580,838, presentada en junio 18, 2004; No. de Serie 60/591,190, presentada en julio 26, 2004; No. de Serie 60/627,462,

15 presentada en noviembre 12, 2004; No. de Serie 60/644,132, presentada en enero 13, 2005; No. de Serie 60/659,385, presentada en marzo 4, 2005; No. de Serie 60/790,168, presentada en abril 6, 2006; No. de Serie 60/816,968, presentada en junio 27, 2006; No. de Serie 60/836,166,

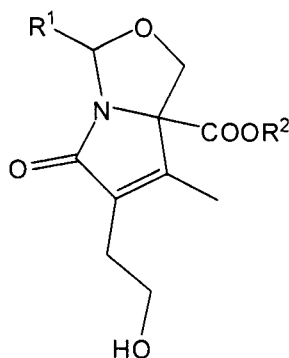
20 presentada en agosto 7, 2006; No. de Serie 60/844,132, presentada en septiembre 12, 2006; y No. de Serie 60/855,379, presentada en enero 17, 2007; las solicitudes de patente de los E.U.A. No. de Serie 10/871,368, presentada en junio 18, 2004; No. de Serie 12/136,688, presentada en junio 1, 2008;

25 No. de Serie 11/118,260, ahora patente de los E.U.A. No.

7,276,530, presentada en abril 29, 2005; No. de Serie
11/865,704, presentada en octubre 1, 2007; No. de Serie
11/412,476, presentada en abril 27, 2006; No. de Serie
11/453,374, presentada en junio 15, 2006; y No. de Serie
5 11/697,689, presentada en abril 6, 2007; y las solicitudes de
patentes internacionales Nos. PCT/US2004/019543, presentada
en junio 18, 2004; PCT/US2005/044091, presentada en diciembre
2, 2005, PCT/US2005/01484, presentada en abril 29, 2005,
PCT/US2006/016104, presentada en abril 27, 2006; y
10 PCT/US2007/008562, presentada en abril 6, 2007; cada una de
las cuales aquí se incorpora por referencia en su totalidad.

Aquí se proporcionan métodos para sintetizar
Salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto
intermedio de la fórmula (VII):

15

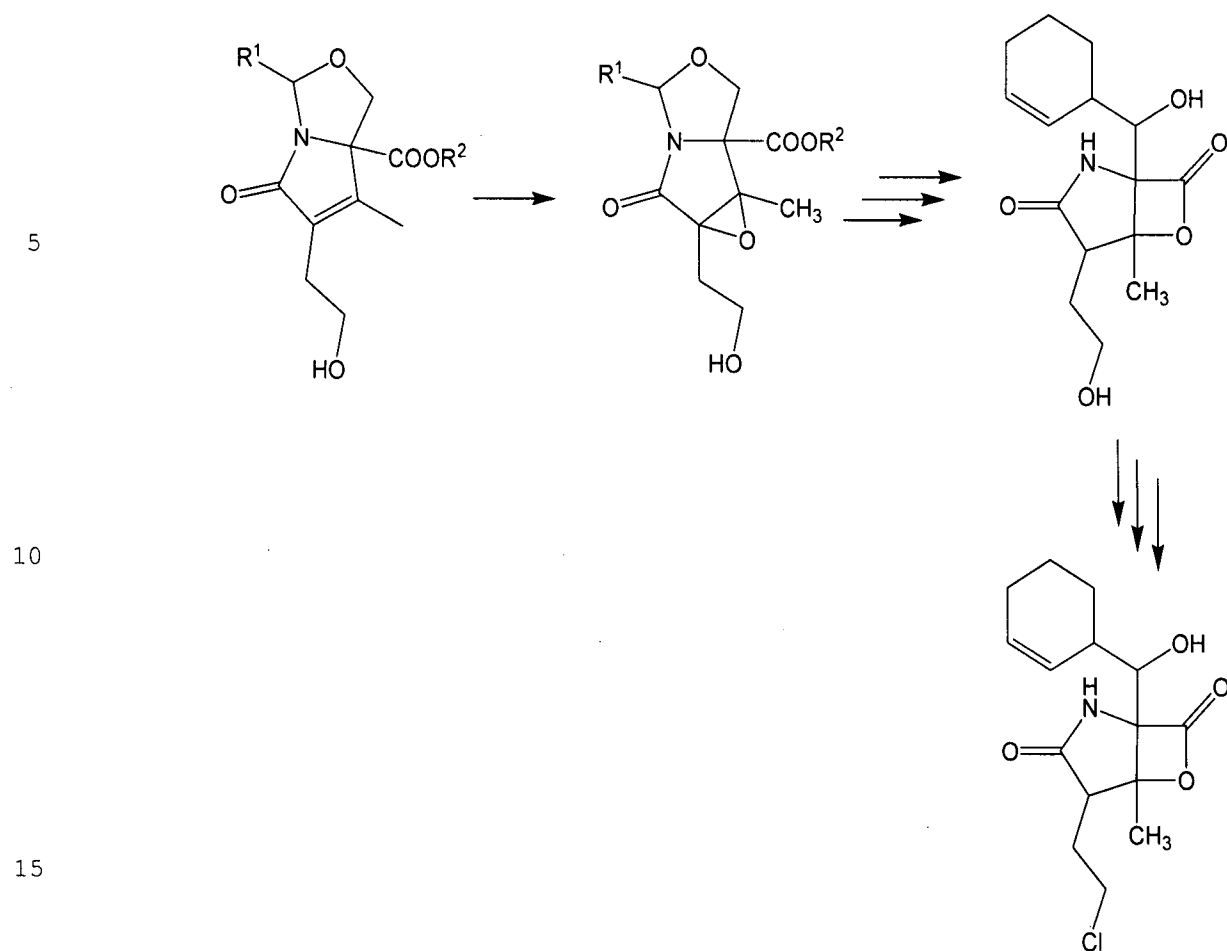


20

(VII)

25

Como se muestra en la Figura 4, el compuesto de la



Para los compuestos aquí descritos, cada carbono estereogénico puede ser de la configuración R o S. Aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud pueden ilustrarse en una configuración particular, compuestos que tienen cualquiera de la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral o sus mezclas también se preveen a menos de que se especifique de otra forma. Cuando centros quirales se encuentran en los derivados de los compuestos,

deberán de entenderse que los compuestos abarcan todos los estéreo isómeros posibles a menos que se indique de otra forma.

El término "sustituido" tiene su significado ordinario, como se encuentra en numerosas patentes contemporáneas de la técnica relacionada. Ver, por ejemplo, las Patentes de los E.U.A. Números 6,509,331; 6,506,787; 6,500,825; 5,922,683; 5,886,210; 5,874,443; y 6,350,759; todas las cuales se incorporan aquí en su totalidad por referencia. Ejemplos de sustituyentes convenientes incluyen pero no están limitados a alcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno, acilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilo amino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiacilamino, ciano, halógeno, hidroxilo, carboxilo, carboxialquilo, ceto, tioceto, tiol, tioalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterocícloxi, hidroxiamino, alcoxi-amino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, -SO₂-H, -SO₂-OH, -SO₂-alquilo, -SO₂-alquilo sustituido, -SO₂-arilo y -SO₂-heteroarilo, heteroarilo, boronato alquilo, ácido borónico, (OH)₂B-alquilo, fosfato y fosfato ésteres, fosfonooxi, fosfonooxialquilo, azido, azidoalquilo, amonio, carboxialquilo, una sal de un carboxialquilo, alquilamino, una sal de un alquilamino, dialquilamino, una sal de un dialquilamino, alquilotio, ariltio, carboxi, ciano, alcanosulfonilo, alcanosulfinilo,

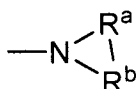
alcoxisulfinilo, tiociano, ácido borónico alquilo, esteralquilo borónico, sulfoalquilo, una sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, una sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, una sal de un fosfonooxialquilo, (alquilofosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, una sal de un fosforilalquilo, (alquilofosforil)alquilo, piridinilalquilo, una sal de un piridinilalquilo, una sal de un heteroarilalquilo guanidino, una sal de guanidino, y guanidinoalquilo. Cada uno de los sustituyentes puede ser además substituido. Las otras patentes anteriormente citadas también proporcionan definiciones estándar para el término "substituido" que son bien comprendidas por aquellos con destreza en la técnica.

15 Cuando un grupo se describe como "opcionalmente substituido" el grupo puede estar sin sustituir o substituido con uno o más sustituyentes como se describe aquí.

Como se emplea aquí, cualesquiera grupos "R" tales como, sin limitación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 , representan sustituyentes que pueden conectarse al átomo indicado. Un grupo R puede estar substituido o sin sustituir. Si dos grupos "R" se unen covalentemente al mismo átomo o a átomos adyacentes, entonces pueden ser "tomados en conjunto" como se define aquí para formar un cicloalquilo, arilo,

heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si R_{1a} y R_{1b} de un grupo $NR_{1a}R_{1b}$ se indican como "tomados juntos", significa que se unen covalentemente a otro para formar un anillo:

5



El término "alquilo" como se emplea aquí, significa cualquier hidrocarburo sin ramificar o ramificado, substituido o sin substituir, saturado con C_1 - C_{24} preferido e
10 hidrocarburos C_1 - C_6 preferidos con metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y ter-butilo, y pentilo más preferidos.

El término "alquenilo" como se emplea aquí, significa cualquier hidrocarburo sin ramificar o ramificado, substituido o sin substituir, insaturado, que contiene uno o
15 más dobles enlaces. Algunos ejemplos de grupos alquenilo incluyen alilo, homo-alilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenil y octenilo.

El término "alquinilo" como se emplea aquí, significa cualquier hidrocarburo sin ramificar o ramificado, substituido o sin substituir, insaturado, con uno o más
20 triples enlaces.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo hidrocarburo no aromático, substituido o sin
25 substituir, que de preferencia tiene cinco a doce átomos que

comprende el anillo. Además, en el presente contexto, el término "cicloalquilo" comprende sistemas de anillos fusionados tales que la definición cubre estructuras bicíclicas y tricíclicas.

5 El término "cicloalquenilo" se refiere a cualquier anillo hidrocarburo no aromático, substituido o sin substituir, que incluye un doble enlace, que de preferencia tiene cinco a doce átomos que comprenden el anillo. Además, en el presente contexto, el término "cicloalquenilo" comprende sistemas de anillos fusionados tales que la
10 definición cubra estructuras bicíclicas y tricíclicas.

El término "cicloalquinilo" se refiere a cualquier anillo hidrocarburo no aromático, substituido o sin substituir, que incluye un triple enlace, de preferencia que
15 tiene cinco a doce átomos que comprende el anillo. Además, en el presente contexto, el término "cicloalquinilo" comprende sistemas de anillos fusionados tal que la definición cubre estructuras bicíclicas y tricíclicas.

El término "acilo" se refiere a hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior o arilo conectado como
20 substituyentes, mediante un grupo carbonilo. Ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo. Un acilo puede estar substituido o sin substituir.

En el presente contexto el término "arilo" se
25 pretende que signifique un anillo o sistema de anillos

aromáticos carbocíclicos. Aún más, el término "arilo" incluye sistemas anillos fusionados en donde al menos dos anillos arilo, o al menos un arilo y al menos un C₃₋₈-cicloalquilo comparten cuando menos un enlace químico. Algunos ejemplos
5 de anillos "arilo" incluyen fenilo, naftalenilo, fenantrenilo, antracenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo e indanilo opcionalmente substituido. Un grupo arilo puede estar substituido o sin substituir.

En el presente contexto, el término
10 "heteroarilo" se pretende que signifique un grupo aromático heterocíclico en donde uno o más átomos de carbono en un anillo aromático se han reemplazado con uno o más heteroátomos seleccionados del grupo que comprende nitrógeno, azufre, fósforo y oxígeno. Además, en el presente contexto,
15 el término "heteroarilo" comprende sistemas de anillo fusionado en donde al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, al menos dos anillos heteroarilo, al menos un anillo heteroarilo y al menos un anillo heterociclilo o al menos anillo heteroarilo y al menos un
20 anillo C₃₋₈-cicloalquilo, comparten al menos un enlace químico. Un heteroarilo puede estar substituido o sin substituir.

Los términos "heterociclo" y "heterociclilo" se pretende que signifiquen anillos de tres-, cuatro-, cinco-,
25 seis-, siete- y ocho miembros en donde los átomos carbono

42

junto con 1 a 3 heteroátomos constituyen el anillo. Un heterociclo puede opcionalmente contener uno o más enlaces insaturados situados de manera tal sin embargo, que un sistema de electrones π aromáticos, no surja. Los heteroátomos se eligen independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo además puede comprender uno o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, para hacer que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos y semejantes. Anillos heterociclilo pueden opcionalmente también fusionarse a cuando menos otro anillo heterociclilo, cuando menos un anillo C₃₋₈-cicloalquilo, al menos un anillo C₃₋₈-cicloalquenilo y/o al menos un anillo C₃₋₈-cicloalquinil de manera tal que la definición incluye estructuras bicíclicas y tricíclicas. Ejemplos de grupos heterociclilo benzo fusionados incluyen, pero no están limitados a, estructuras de anillo benzimidazolidinona, tetrahydroquinolina y metilenodioxibenzeno. Algunos ejemplos de "heterociclos" incluyen, pero no están limitados a, tetrahidrotiopirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, piperidino, 1,3-dioxin, 1,3-dioxano, 1,4-dioxin, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiana, 1,4-oxatina, 1,4-oxatiano, tetrahydro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidrouracilo,

morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, piridina, piridinio, pirrolino, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolino, isoxazolidino, oxazolino, oxazolidino, oxazolidinono, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatiolane. Un grupo heterociclo puede estar substituido o sin substituir.

El término "alcoxi" se refiere a cualquier éter saturado o insaturado, sin ramificar o ramificado, substituido o sin substituir, con éteres C_1-C_6 sin ramificar, saturados, sin substituir preferidos con metoxi que se prefiere y también los dimetil, dietil, metil-isobutil y metil-ter-butyl éteres también preferidos.

El término "cicloalcoxi" se refiere a cualquier anillo hidrocarburo no aromático que comprende un heteroátomo de oxígeno, de preferencia que tiene cinco a doce átomos que comprenden el anillo. Un cicloalcoxi puede estar substituido o sin substituir.

El término "alcoxi carbonil" se refiere a cualquier alcoxi lineal, ramificado, cíclico, saturado, insaturado, alifático o aromático conectado a un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen grupo metoxicarbonilo, grupo etoxicarbonilo, grupo propiloxicarbonilo, grupo isopropiloxicarbonilo, grupo butoxicarbonilo, grupo sec-

butoxicarbonilo, grupo ter-butoxicarbonilo, grupo ciclopentiloxicarbonilo, grupo ciclohexiloxicarbonilo, grupo benciloxicarbonilo, grupo aliloxicarbonilo, grupo feniloxicarbonilo, grupo piridiloxicarbonilo y semejantes. Un
5 grupo alcoxi carbonilo puede estar substituido o sin substituir.

El término "(cicloalquil)alquilo" se comprende como un grupo cicloalquilo conectado, como un substituyente, mediante un alquileno inferior. El grupo
10 (cicloalquil)alquilo y alquileno inferior de un grupo (cicloalquil)alquilo puede estar substituido o sin substituir.

Los términos "(heterociclo)alquilo" y "(heterociclíl)alquilo" se entiende como un grupo heterociclo conectado como un substituyente, mediante un alquileno
15 inferior. El grupo heterociclo y alquileno inferior de un grupo (heterociclo)alquilo puede estar substituido o sin substituir.

El término "arilalquilo" se pretende que signifique un grupo arilo conectado, como un substituyente, mediante un alquileno inferior, cada uno como se define aquí.
20 El grupo arilo y alquileno inferior de un arilalquilo puede estar substituido o sin substituir. Ejemplos incluyen bencilo, bencilo substituido, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo y naftilalquilo.

25 El término "heteroarilalquilo" se comprende como

grupos heteroarilo conectados, como substituyentes, mediante un alquileo inferior, cada uno como se define aquí. El heteroarilo y alquileo inferior de un grupo heteroarilalquilo puede estar substituido o sin substituir.

5 Ejemplos incluyen 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos substituidos así como benzo fusionados.

10 El término "grupos alquileo inferior" son grupos hidrocarburos saturados con enlace de cadena recta, que forman uniones para conectar fragmentos moleculares mediante sus átomos de carbono terminales. Ejemplos incluyen pero no están limitados a grupos metileno ($-\text{CH}_2-$), etileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), propileno ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) y butileno ($-(\text{CH}_2)_4-$). Un
15 grupo alquileo inferior puede estar substituido o sin substituir.

El término "átomo de halógeno", como se emplea aquí, significa cualquiera de los átomos radio estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de los Elementos, es decir,
20 flúor, cloro, bromo o yodo prefiriéndose bromo y cloro.

Como se emplea aquí, los siguientes términos tienen su significado aceptado en la literatura química.

9-BBN: 9-borabíciclo[3.3.1]nonano

Bn: bencilo

25 BnOH: bencil alcohol

	BOC: <i>ter</i> -butoxicarbonilo
	BOPCl: cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfinico
	<i>t</i> -BuOH: <i>ter</i> -butanol/ <i>ter</i> -butil alcohol
	<i>t</i> -BuOK: <i>ter</i> -butoxido de potasio
5	Bz: benzoilo
	CAN: nitrato de amonio cérico
	DBN: 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
	DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
	DCC: <i>N,N</i> -diciclohexil carbodiimida
10	DDQ: 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
	DIBALH: hidruro de diisobutilaluminio
	DMDO: dimetildioxirano
	DMF: <i>N,N</i> -dimetilformamida
	ESI: ionización de electro rocío
15	EtOAc: etil acetato
	ID: diámetro interno
	LC-MS: cromatografía de líquido - espectrometría de masa
	LDA: litio diisopropilamida
	LiAlH ₄ : hidruro de litio aluminio
20	mCPBA: ácido <i>meta</i> -cloroperoxibenzoico
	MS: espectro de masa
	MsCl: cloruro de metanesulfonilo
	NaOMe: metóxido de sodio
	NaOEt: etóxido de sodio
25	NMO: <i>N</i> -metilmorfolina <i>N</i> -óxido

- NMR: resonancia magnética nuclear
- PCC: clorocromato de piridinio
- Pd-C: paladio en carbón activado
- PDC: dicromato de piridinio
- 5 PMB: para-metoxibencil
- PDC: dicromato de piridinio
- PPTS: p-tolueno sulfonato de piridinio
- PTSA: ácido p-toluen sulfónico
- RT: temperatura ambiente
- 10 TES: trietilsililo
- TFA: ácido trifluoroacético
- TFAA: anhídrido trifluoroacético
- TPAP: perrutenato de tetrapropilamonio
- THF: tetrahidrofurano
- 15 TLC: cromatografía de capa delgada

Los términos "porción órgano metálica" y "porciones órgano metálicas" como se emplea aquí, se refieren a cualquier compuesto químico que contiene uno o varios enlaces de elemento-metal de un carácter substancialmente covalente. El término "metal" como se emplea aquí incluye aquellos elementos tradicionalmente clasificados como metales (por ejemplo, litio, magnesio, zinc y estaño) y aquellos elementos clasificados como metaloides (por ejemplo, boro).

20

Los términos "porción de grupo protector" y "porciones de grupo protector" como se emplea aquí, se

25

refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se agregan a una molécula a fin de evitar que grupos existentes en la molécula se sometan a reacciones químicas indeseadas. Ejemplos porciones de grupos protectores se describen en T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3. Ed. John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, *Protective Groups in Organic Chemistry* Plenum Press, 1973, ambas de las cuales se incorporan aquí por referencia. La porción del grupo protector puede seleccionarse de manera tal que, sean estables a las condiciones de reacción aplicadas y fácilmente retirada en una etapa conveniente utilizando metodología conocida en la técnica. Una lista no limitante de grupos protectores incluye bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos sin sustituir o sustituido (por ejemplo, t-butoxicarbonilo (BOC)); arilcarbonilos sin sustituir o sustituido; arilalquilcarbonilos sin sustituir o sustituido (por ejemplo, benciloxicarbonilo, benzoilo); alcoxicarbonilos sin sustituir o sustituido; ariloxicarbonilos sin sustituir o sustituido; metil éter sustituido (por ejemplo metoximetil éter); etil éter sustituido; tetrahidropiranyl éter; silil éteres (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, o t-butildifenilsilil); ésteres (por ejemplo benzoato éster); carbonatos (por ejemplo metoximetilcarbonoato); sulfonatos (por ejemplo tosilato,

mesilato); cetal acíclico (por ejemplo dimetil acetal); cetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-dioxano o 1,3-dioxolanos); acetal acíclico; acetal cíclico; hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; y ditiocetales cíclicos (por ejemplo, 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano). Como se emplea aquí, cualesquiera grupos "PG" tales como, sin limitación, PG¹, PG², PG⁴, PG⁵ y PG⁶ representan una porción del grupo protector.

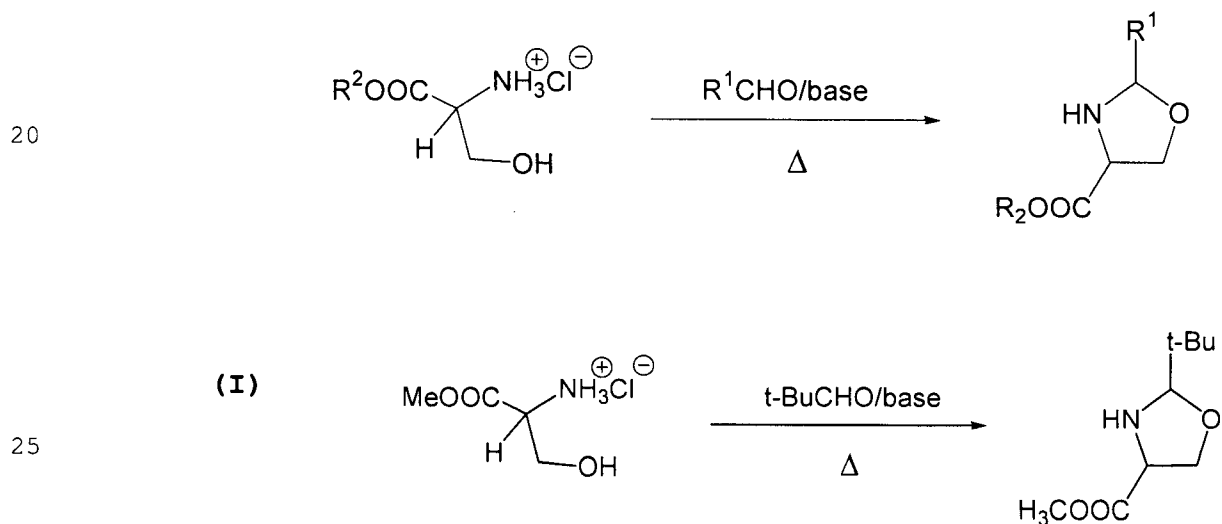
Los términos "puro", "purificado", "substancialmente purificado " y "aislado" como se emplean aquí se refieren al compuesto de la modalidad que está libre de otros compuestos diferentes con los cuales el compuesto, si se encuentra en su estado natural, estará asociado en su estado natural. En algunas modalidades descrito como "puro", "purificado", "substancialmente purificado" o "aislado" aquí, el compuesto puede comprender al menos 50% o 75% de la masa, en peso, de una muestra determinada. En otras modalidades, el compuesto puede comprender al menos 90% o 95% de la masa, en peso, de una muestra determinada. En todavía otras modalidades, el compuesto puede comprender al menos 99% de la masa, en peso, de una muestra determinada.

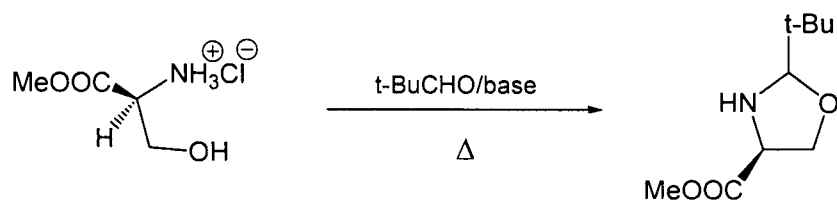
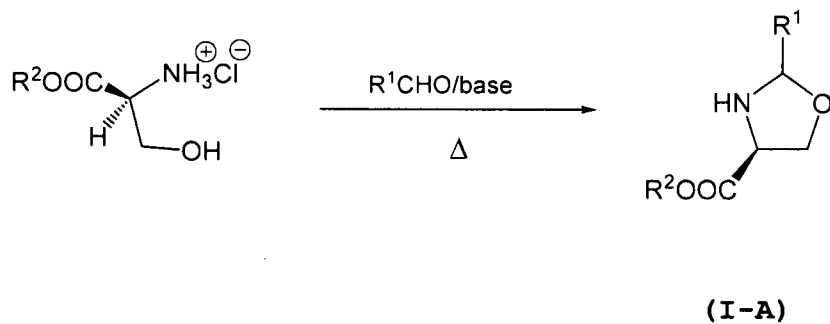
Los términos "derivado", "variante" u otro término similar se refieren a un compuesto que es un análogo del otro compuesto.

El compuesto de partida de la fórmula (I) puede sintetizarse a partir de materiales fácilmente disponibles.

Como se muestra en el Esquema 1-1, un compuesto de la fórmula (I) puede sintetizarse a partir de una sal serina éster, un aldehído y una base (por ejemplo, trietilamina) a temperaturas elevadas. En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, o arilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R_2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, la sal serina éster puede ser una sal (L)-serina metiléster que puede formar un compuesto de la fórmula (I) con estereoquímica mostrada en el Esquema 1-2. En una modalidad, el aldehído puede ser t-butilo en donde R^1 es t-butil. En algunas modalidades, R^2 puede ser C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2 puede ser metil.

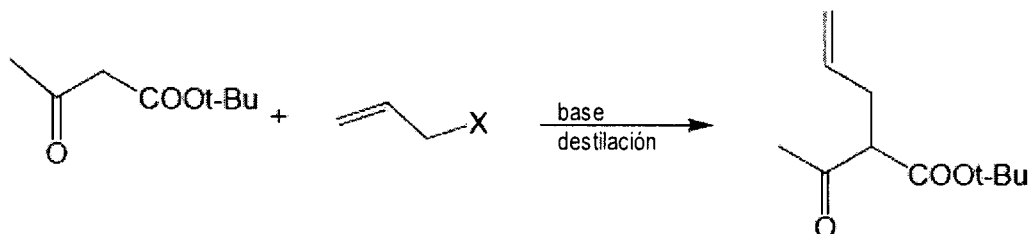
Esquema 1-1



Esquema 1-2

En algunas modalidades, un compuesto de la
 15 fórmula (II) puede emplearse como un material de partida con
 un compuesto de la fórmula (I). El compuesto de la fórmula
 (II) puede sintetizarse de acuerdo con los Esquemas 2, 3 y 4.
 El precursor éster del compuesto de la fórmula (II) puede
 prepararse de acuerdo con el Esquema 2 partiendo de *ter*-butil
 20 3-oxobutanoato y una base (por ejemplo, *t*-BuOK o NaH) y
 después agregar un haluro de alilo.

Esquema 2

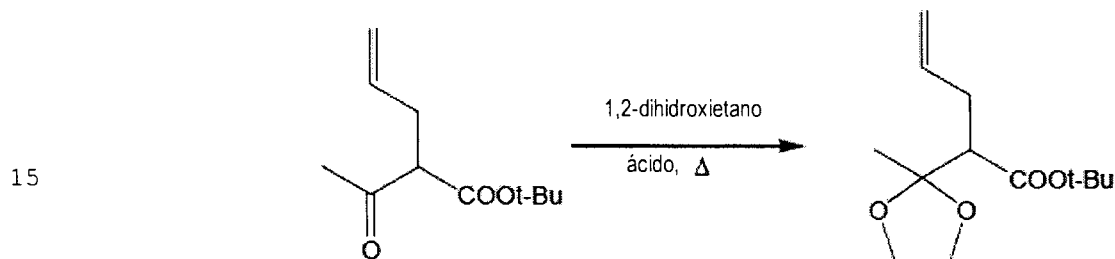


5

precursor éster del compuesto de la
fórmula (II)

El precursor éster acetal protegido del
compuesto de la fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con
el Esquema 3.

Esquema 3



15

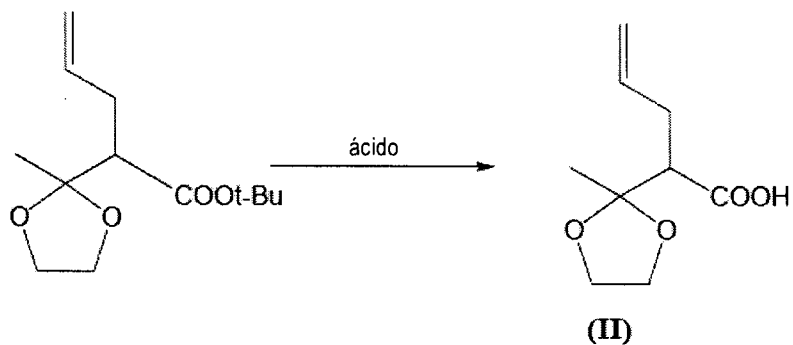
precursor de éster protegido del
compuesto de la fórmula II

Como se muestra en el Esquema 4, el precursor
éster protegido de un compuesto de la fórmula (II) puede ser
hidrolizado al equivalente ácido carboxílico, utilizando un
ácido apropiado tal como TFA o PTSA para formar un compuesto
de la fórmula (II).

Esquema 4

25

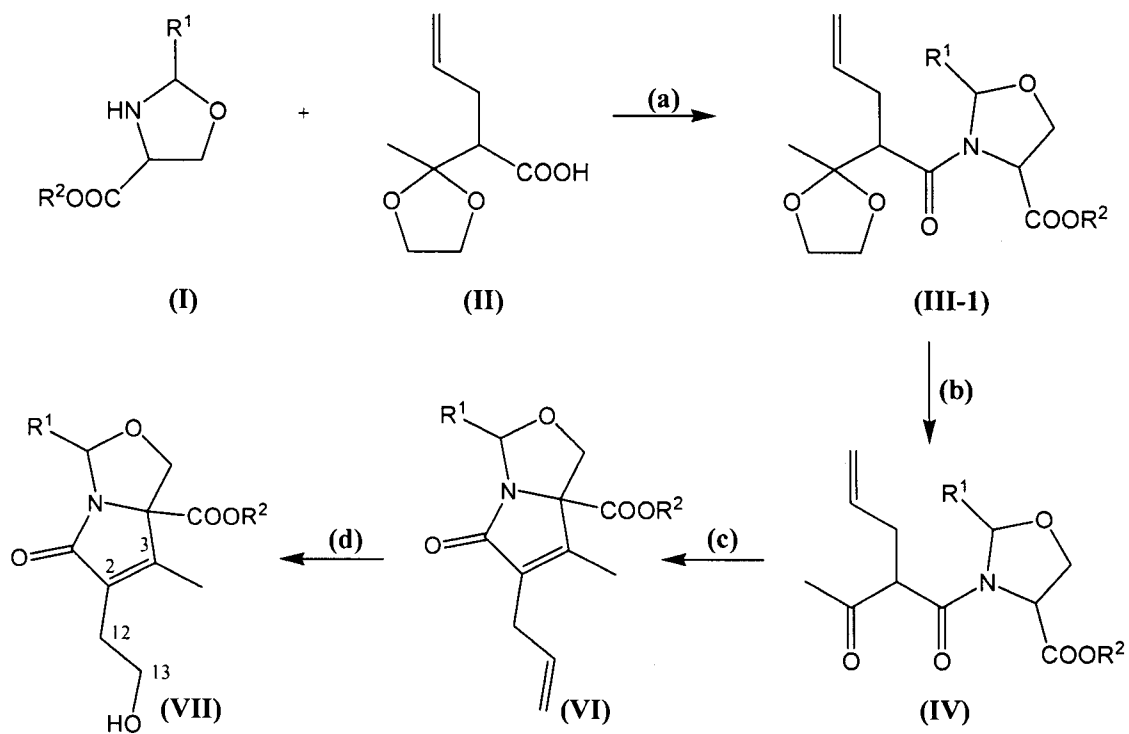
5



Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VII) a
 10 partir de compuestos de partida de las fórmulas (I) y (II), se ilustra a
 continuación en el Esquema 5.

Esquema 5

15

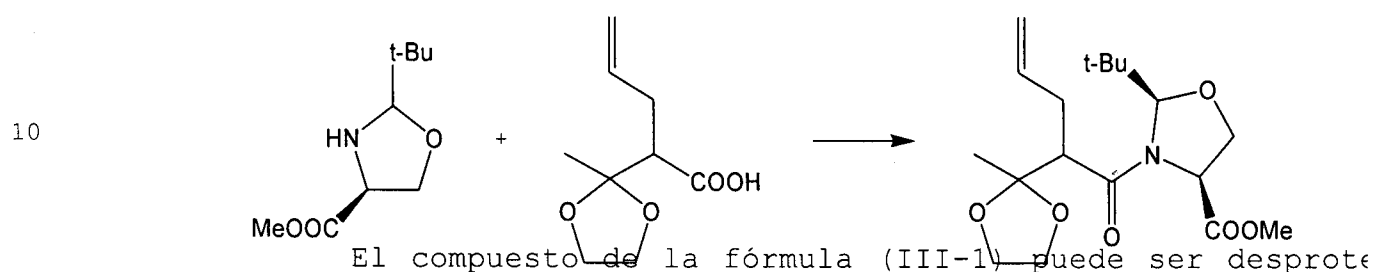
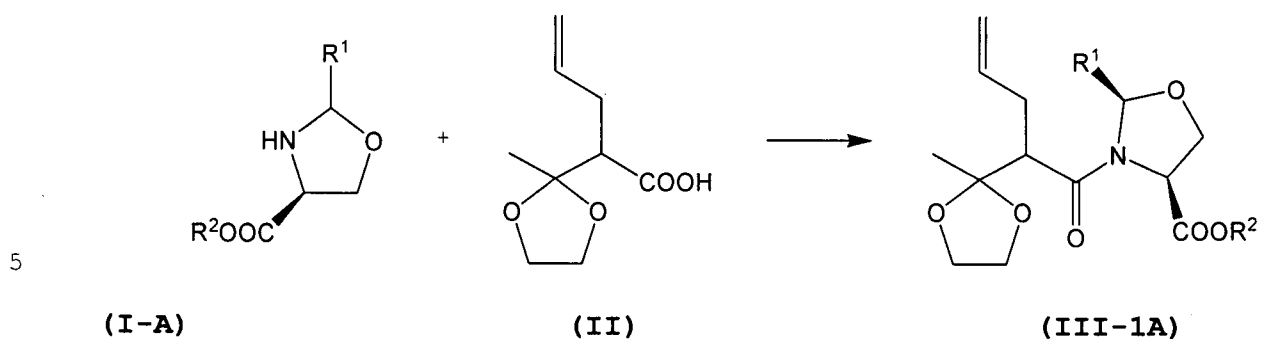


25

En la etapa (a) del Esquema 5, un compuesto de la fórmula (III-1) puede formarse al reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (II) bajo condiciones convenientes. En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, o arilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, el grupo R^1 puede ser t-butilo. En algunas modalidades, R^2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2 puede ser metilo. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) puede agregarse a una mezcla que contiene el compuesto de la fórmula (II), una base ligera (por ejemplo, trietilamina o N-metil piperidina) y un agente de acilación tal como cloruro de metansulfonilo, cloruro de trifluorometansulfonilo o clorometilformiato.

Como ejemplos, los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III-1) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímicas:

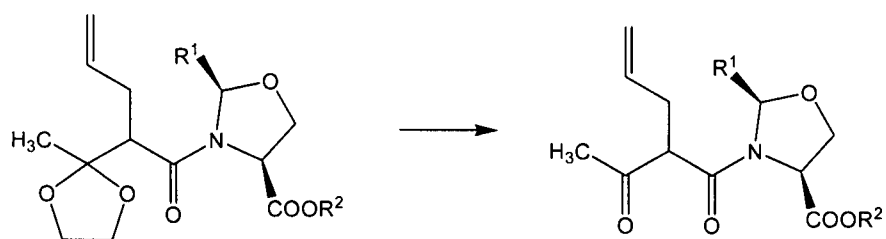
67



15 incluye reaccionar un compuesto de la fórmula (III-1) con yoduro de sodio y una base de Lewis tal como cloruro de cerio (III) heptahidrato. Un segundo método incluye reaccionar un compuesto de la fórmula (III-1) con yodo en acetona a temperatura elevada. En forma alterna, un compuesto de la fórmula (III-1) puede reaccionarse con tetrafluoroboruro de litio a temperatura elevada para formar un compuesto de la

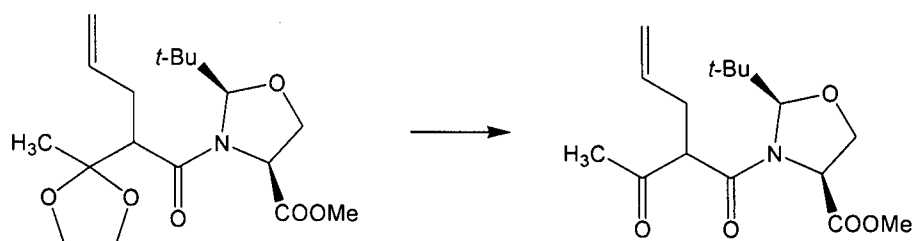
20 fórmula (IV).

Estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (III-1) y (IV) se muestran a continuación:



(III-1A)

(IV-A)



10

15

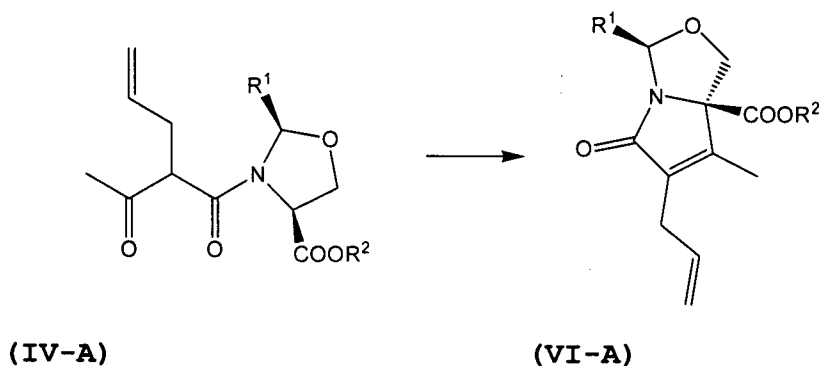
Como se muestra en la etapa (c) del Esquema 5, el tratamiento del compuesto de la fórmula (IV) con una base apropiada (por ejemplo, *t*-BuOK, NaOMe, NaOEt o LDA) puede inducir una reacción de condensación aldol intramolecular para formar un compuesto de la fórmula (VI).

20

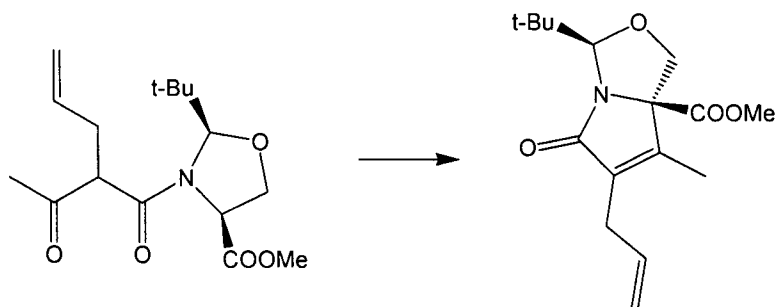
En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (IV) y (VI) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímicas:

25

5



10



15

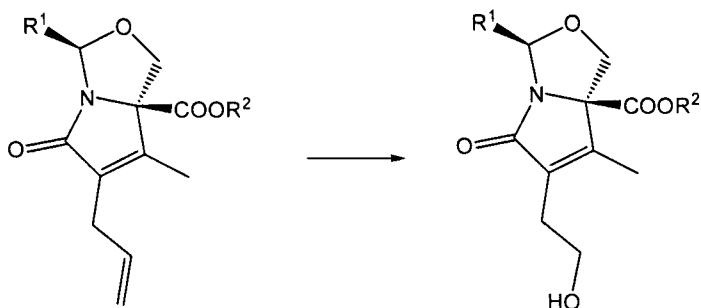
20

25

En la etapa (d) del Esquema 5, el doble enlace terminal del sustituyente alilo en C-2 del compuesto de la fórmula (VI) puede convertirse a un grupo hidroxilo primario como se muestra por el compuesto de la fórmula (VII). En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo sustituido o sin sustituir o arilo sustituido o sin sustituir. En una modalidad, el grupo R^1 puede ser t-butilo. En algunas modalidades, R^2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2 puede ser

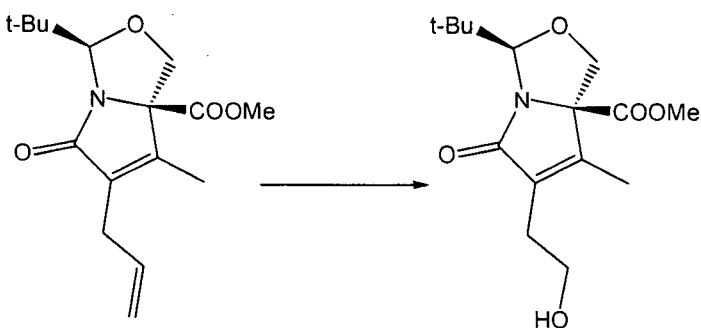
metilo. Utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica, el alqueno puede estar oxidado a un aldehído utilizando un agente oxidante apropiado (por ejemplo ozono, tetraóxido de osmio y peryodato de sodio). El aldehído resultante puede entonces reducirse a un alcohol para dar un compuesto de la fórmula (VII) utilizando un agente reductor apropiado tal como NaBH_4 , LiAlH_4 o hidruro de disiobutilaluminio diisobutilaluminio (DIBALH).

Ejemplos de estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) son:



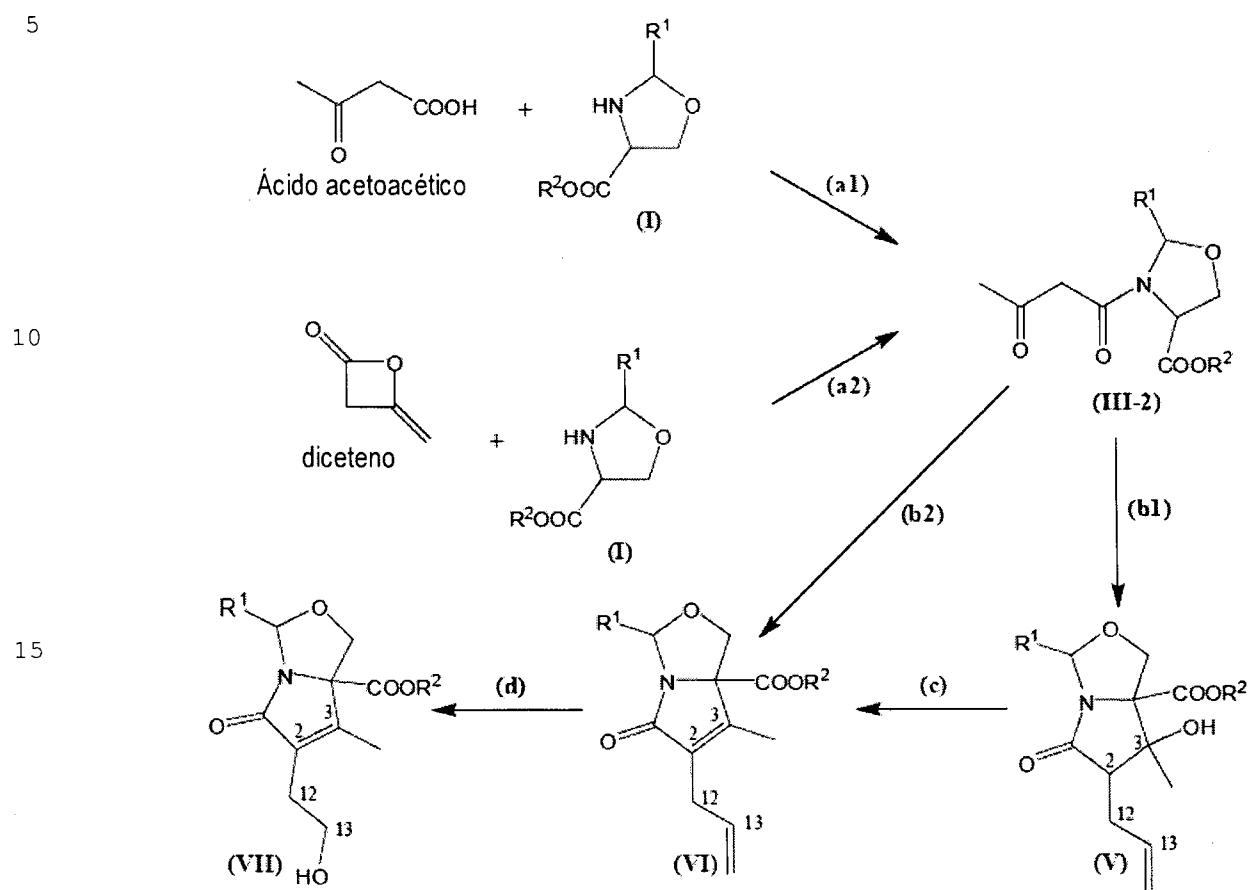
(VI-A)

(VII-A)

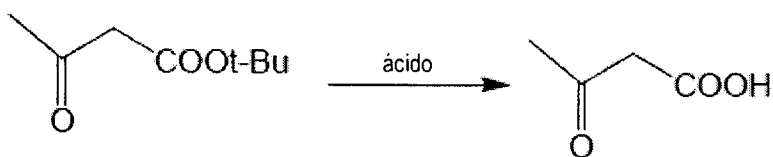


En forma alterna, un compuesto de la fórmula (VII) puede obtenerse por los métodos mostrados a continuación en el Esquema 6.

Esquema 6



En algunas modalidades, el ácido acetoacético puede emplearse como un compuesto de partida junto con un compuesto de la fórmula (I). Ácido acetoacético puede prepararse como se muestra en el Esquema 6a al hidrolizar ter-butil-3-oxobutanoato con un ácido apropiado tal como TFA, ácido p-toluensulfónico (PTSA) o HCl.

Esquema 6a

5

En la etapa (a1) del Esquema 6, el ácido acetoacético y un compuesto de la fórmula (I) pueden reaccionarse en conjunto para formar un compuesto de la fórmula (III-2). En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido o arilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, el grupo R^1 puede ser t-butilo. En algunas modalidades, R^2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2 puede ser metilo. Un método para formar un compuesto de la fórmula (III-2) incluye reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con ácido

10
15
20

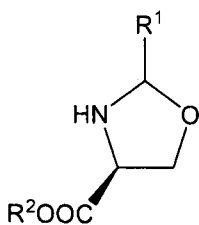
acetoacético y agente o agentes de acoplamiento apropiados tales como diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, y/o 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida.

Un compuesto de la fórmula (III-2) también puede obtenerse partiendo con diceteno y un compuesto de la fórmula

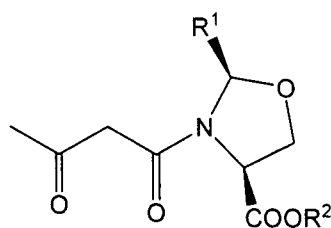
25

(I). Como se muestra en la etapa (a2) del Esquema 6, diceteno y un compuesto de la fórmula (I) pueden agregarse en conjunto para formar un compuesto de la fórmula (III-2). En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido o arilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, el grupo R^1 puede ser t-butilo. En algunas modalidades, R^2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2 puede ser metilo. La reacción adicional de un compuesto de la fórmula (I) y diceteno para formar una β -ceto amida, puede facilitarse a través del uso de una base. Bases convenientes incluyen pero no están limitadas a bases amina (por ejemplo, trietilamina) y piridina.

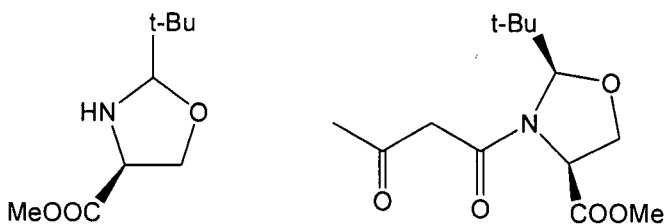
En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (I) y (III-2) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímicas:



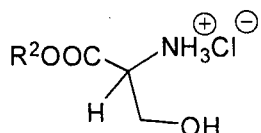
(I-A)



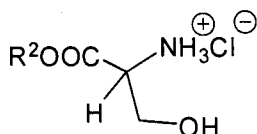
(III-2A)



Un compuesto de la fórmula (III-2) también puede formarse al combinar en conjunto un aldehído (por ejemplo, t-butilaldehído), un compuesto que tiene la estructura



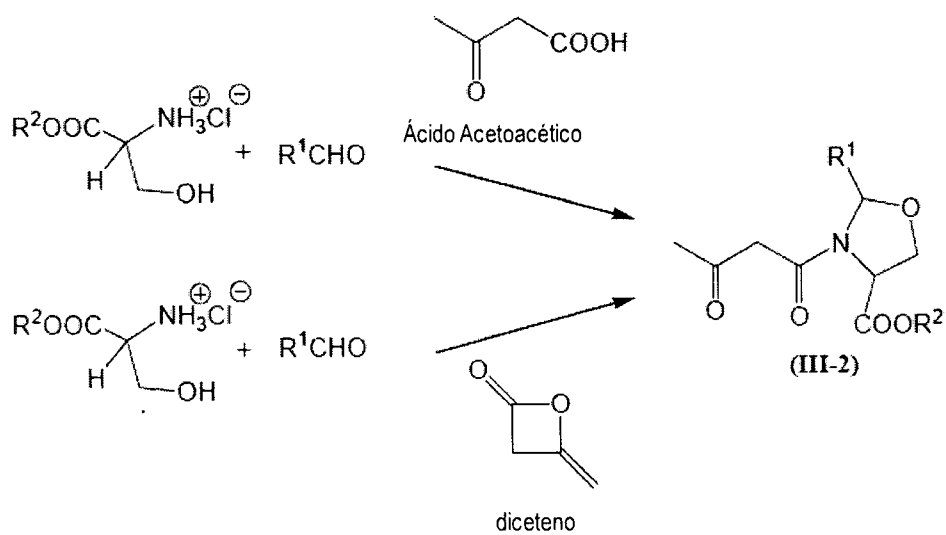
y ácido acetoacético o diceteno, sin aislar cualquiera de los compuestos intermediarios formados.



En una modalidad, puede ser una sal de éster serina tal como sal metiléster (L)-serina. Para facilitar la reacción, puede emplearse una base apropiada, por ejemplo una base amina tal como trietilamina o piridina.

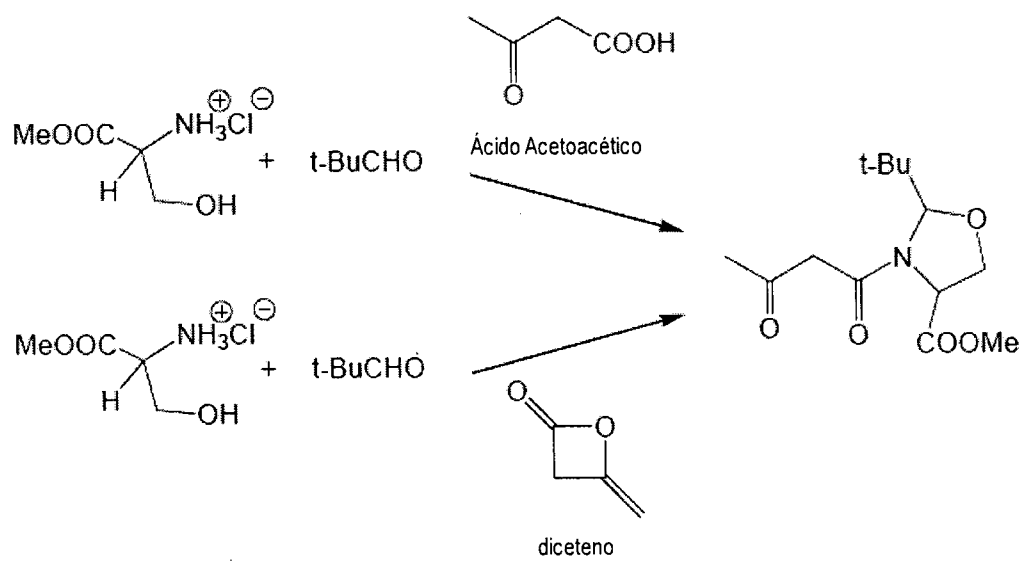
Esquema 7

5



10

15

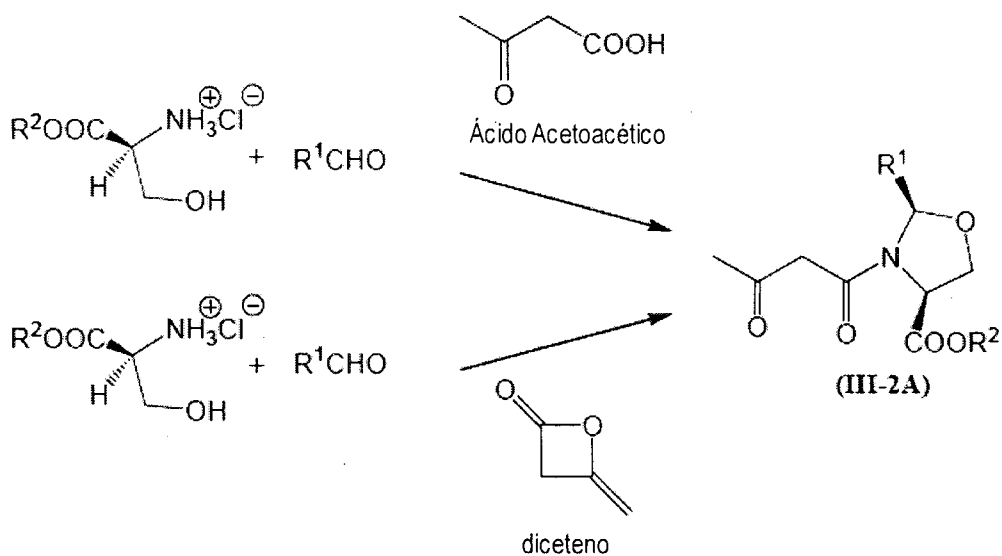


20

25

5

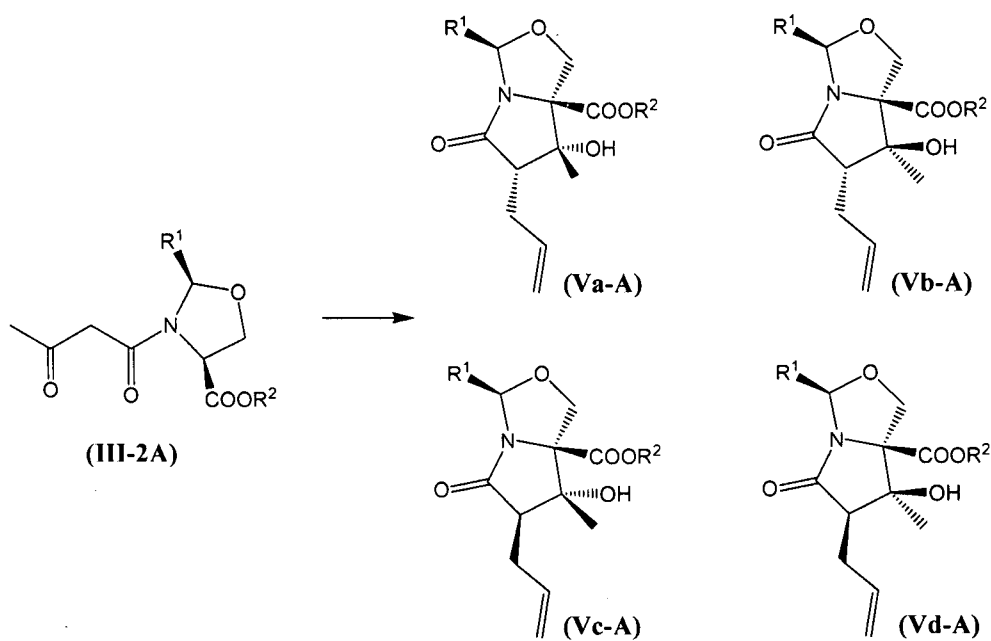
10

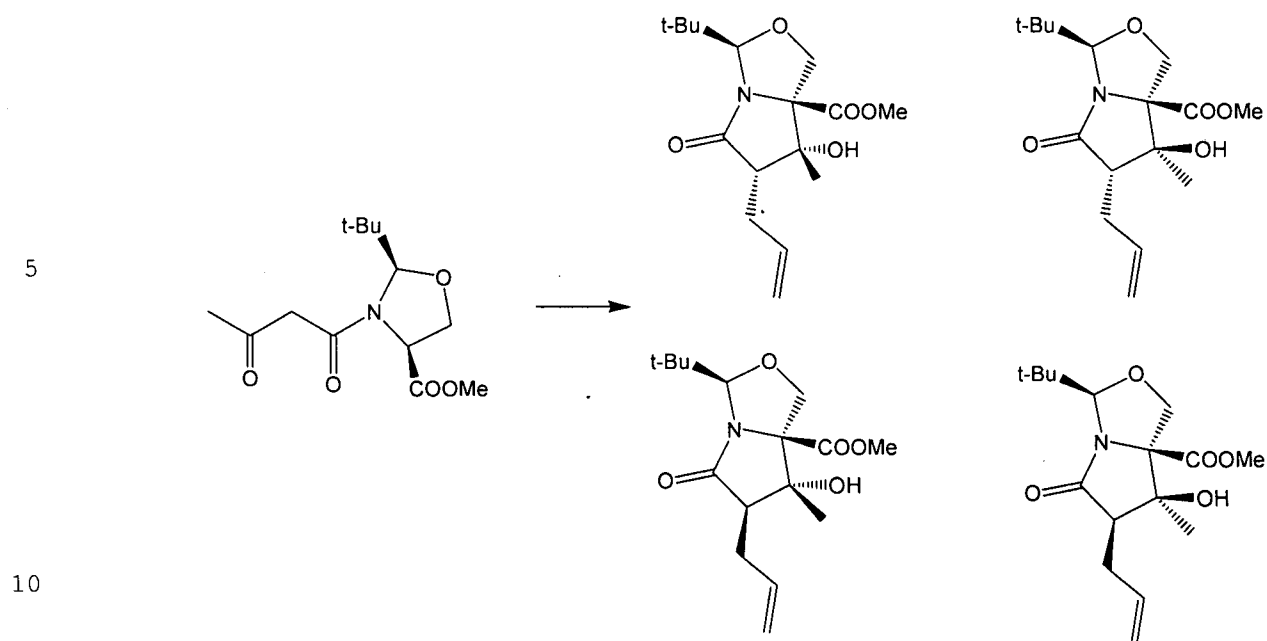


El compuesto de la fórmula (III-2) puede convertirse a un compuesto de la fórmula (V) a través de una reacción aldol intramolecular y alquilación, como se muestra en la etapa (b1) el Esquema 6. El compuesto de la fórmula (III-2) puede alquilarse utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (III-2) puede reaccionarse con un agente de alquilación apropiado tal como bromuro de alilo. El compuesto alquilado de la fórmula (III-2) puede someterse a una reacción aldol intramolecular para formar el compuesto de la fórmula (V). En algunas modalidades, la reacción aldol intramolecular puede inducirse utilizando una base apropiada tal como base carbonato o bicarbonato. Ejemplos de bases carbonato y bicarbonato convenientes incluyen pero no están limitadas a carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cerio (IV) y bicarbonato de sodio. En una modalidad, la base puede ser carbonato de

potasio. En una modalidad, la reacción puede producir uno o más diesterómeros de un compuesto de la fórmula (V), incluyendo un compuesto de la fórmula (Va-A), un compuesto de la fórmula (Vb-A), un compuesto de la fórmula (Vc-A) y un compuesto de la fórmula (Vd-A).

Estructuras y estereoquímica ejemplares de compuestos de las fórmulas (III-2) y (V) se muestran a continuación:





El doble enlace entre C-2 y C-3 puede obtenerse al deshidratar un compuesto de la fórmula (V) para formar un compuesto de la fórmula (VI), como se muestra en la etapa (c) del Esquema 6. Un compuesto de la fórmula (V) puede ser deshidratado, por ejemplo al reaccionar el compuesto de la fórmula (V) con una base apropiada, tal como un compuesto de amidina. Dos ejemplos de compuestos amidina convenientes incluyen pero no están limitados a 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN). Uno o más de los diesterómeros anteriormente mencionados de un compuesto de la fórmula (V), tal como un compuesto de la fórmula (Va-A), un compuesto de la fórmula (Vb-A), un compuesto de la fórmula (Vc-A) y un compuesto de la fórmula (Vd-A), pueden emplearse

15

20

25

para obtener un compuesto de la fórmula (VI).

En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

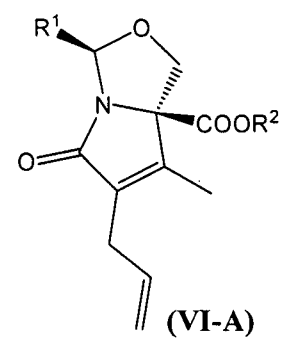
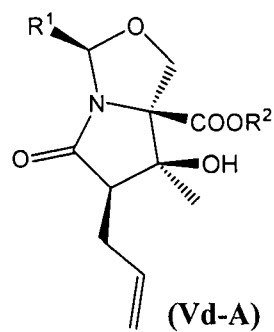
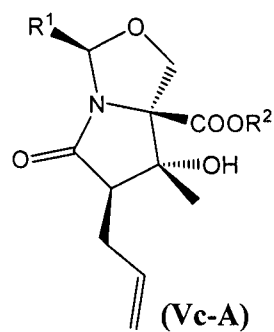
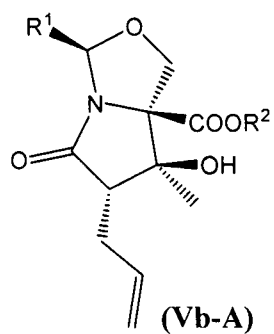
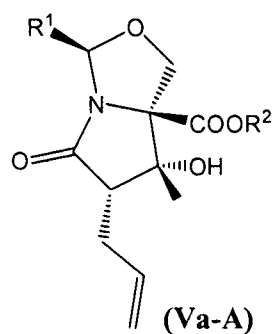
5

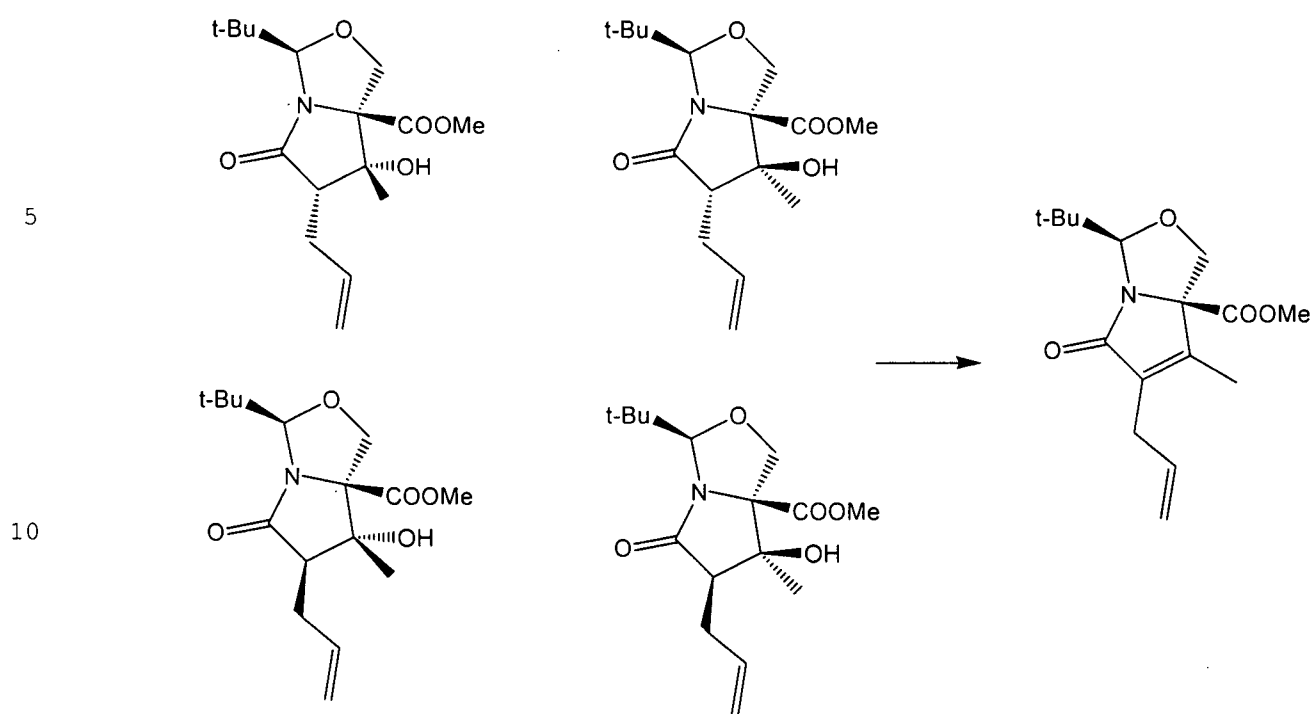
10

15

20

25

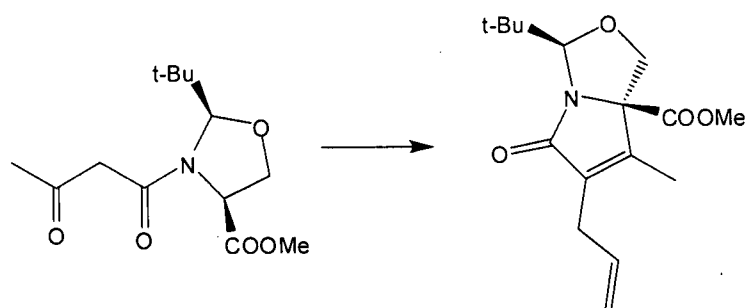
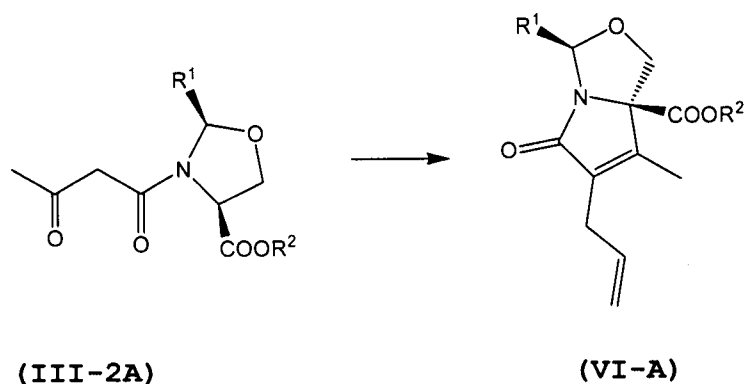




En otra modalidad, un compuesto de la fórmula (VI) puede obtenerse de un compuesto de la fórmula (III-2), como se muestra en la etapa (b2) del Esquema 6. En un recipiente de reacción un compuesto de la fórmula (III-2) puede alquilarse, someterse a una reacción de condensación aldol intramolecular en la presencia de una base apropiada, para obtener un compuesto de la fórmula (VI). Como se describió previamente, bromuro de alilo (un reactivo de alquilación) y un compuesto de amidina (base) pueden emplearse para obtener un compuesto de la fórmula (VI) a partir de un compuesto de la fórmula (III-2).

Como ejemplos, los compuestos de las fórmulas

(III-2) y (VI) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



15

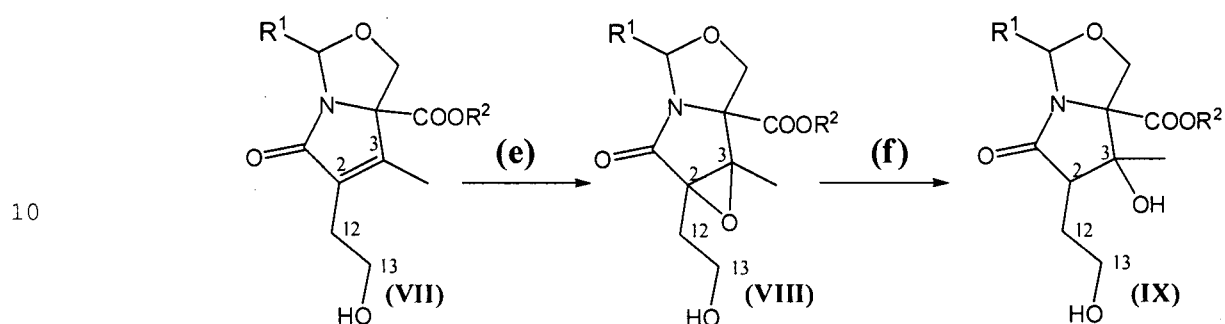
Como se discutió previamente, un compuesto de la fórmula (VI) puede emplearse para sintetizar un compuesto de la fórmula (VII) como se describe aquí. Por ejemplo, el alqueno puede oxidarse a un aldehído utilizando un agente de oxidación apropiado (por ejemplo ozono, tetraóxido de osmio y peryodato de sodio). El aldehído puede entonces reducirse a un alcohol para dar un compuesto de la fórmula (VII) utilizando un agente de reducción apropiado tal como NaBH_4 , LiAlH_4 o hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH).

20

25

Un compuesto de la fórmula (IX) puede sintetizarse partiendo de un compuesto de la fórmula (VII) como se ilustra en el Esquema 8. Un ejemplo de esta síntesis se muestra en la figura 4a.

5 Esquema 8



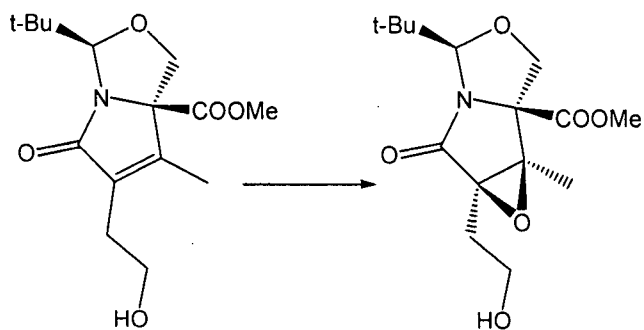
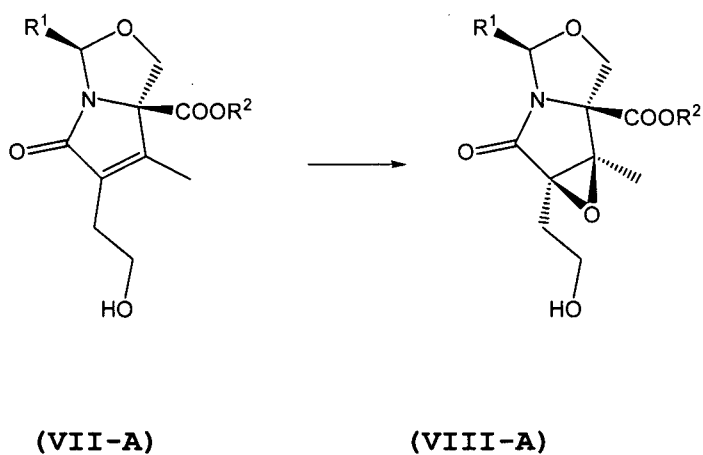
15 Un compuesto de la fórmula (VII) puede oxidarse para formar un compuesto de la fórmula (VIII) en donde un epóxido se forma que incluye C-2 y C-3. Diversos métodos se conocen por aquellos con destreza en la especialidad para formar el epóxido. En algunas modalidades, la formación del epóxido puede ser estereoespecífica. En una modalidad, la formación del epóxido crea un (R)-estereocentro en C-2 y un (R)-estereocentro en C-3. Al formar estereoespecíficamente el epóxido, la estereoquímica deseada presente en Salinosporamida A y sus análogos en C-2 y C-3 puede establecerse ante ruptura del epóxido. En una modalidad, el

20

25 epóxido se forma utilizando un peróxido apropiado tal como

ter-butil hidroperóxido, ácido *meta*-cloroperoxibenzóico (mCPBA) o dimetildioxirano (DMDO). Si se requiere, una base (por ejemplo, hidróxido de benciltrimetil amonio) puede también emplearse para facilitar la epoxidación.

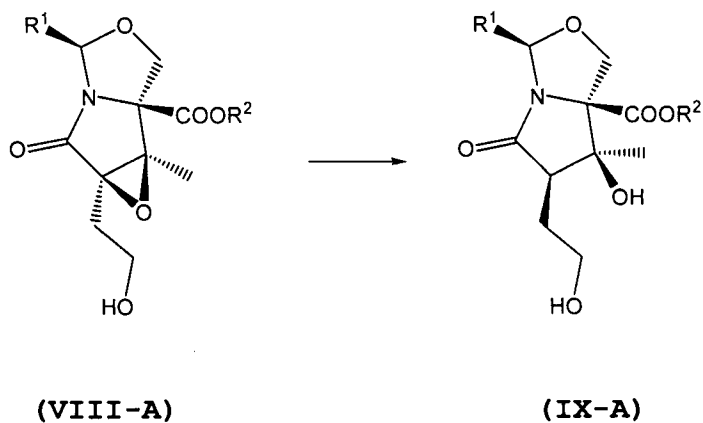
En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (VII) y (VIII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



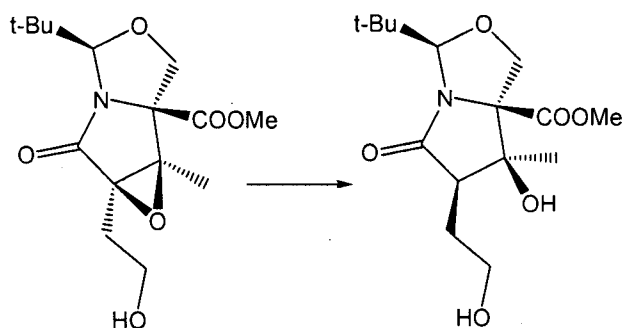
Como se muestra en la etapa (f), el anillo epóxido puede abrirse para formar un compuesto de la fórmula

(IX). El anillo epóxido puede romperse utilizando un agente reductor apropiado. Por ejemplo, el anillo epóxido puede abrirse utilizando yoduro de samario. En algunas modalidades, la ruptura del epóxido puede generar un (*R*)-estereocentro en C-2 y un (*S*)-estereocentro en C-3. Como se estableció previamente, al formar el epóxido estereoespecíficamente y después romper el epóxido, puede obtenerse la quiralidad deseada en C-2 y C-3. Además, etapas adicionales que pueden requerirse para alcanzar la estereoquímica en C-2 y/o C-3 utilizando otro método, pueden evitarse.

Ejemplos de la estructura y estereoquímica de compuestos de las fórmulas (VIII) y (IX) se ilustran a continuación:



5

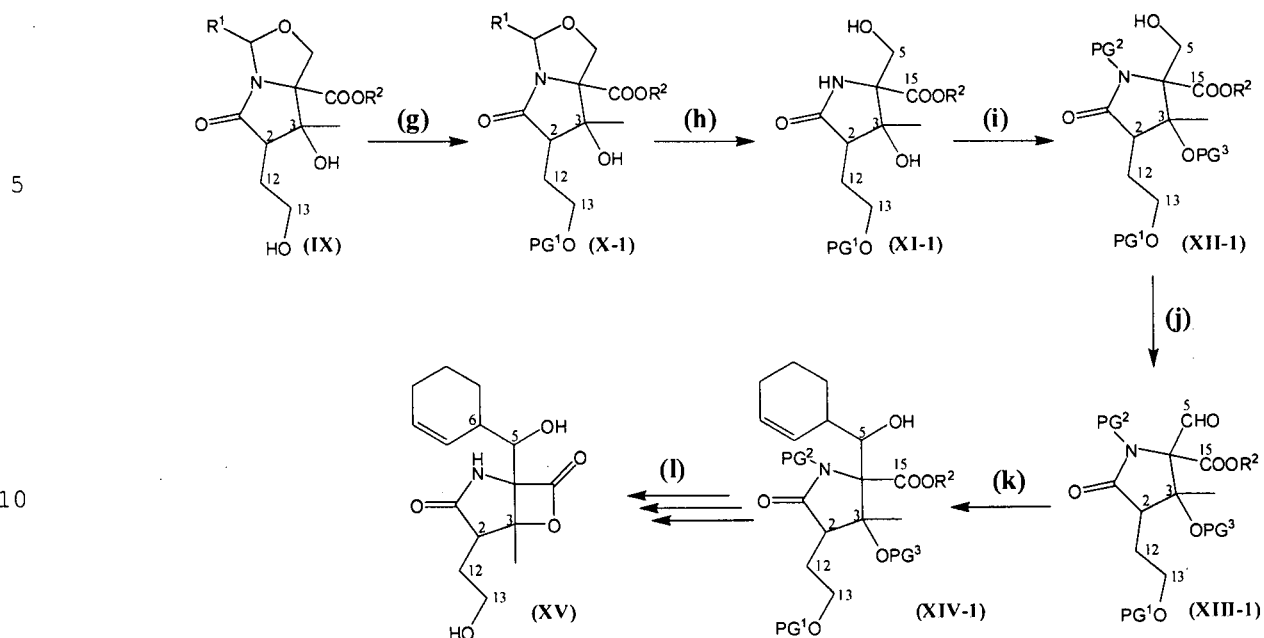


Como se muestra en las Figuras 2-3 y 4a-d, varios métodos pueden emplearse para formar un compuesto de la fórmula (XV). Un método para formar un compuesto de la fórmula (XV) partiendo de un compuesto de la fórmula (IX) se ilustra a continuación en el Esquema 9. Un ejemplo de la síntesis del compuesto de la fórmula (XV) a partir de un compuesto de la fórmula (IX) se muestran las Figuras 4a-b.

15 Esquema 9

20

25



Si se desea, el grupo hidroxilo primario C-13 de un compuesto de la fórmula (IX) puede protegerse utilizando una porción de grupo protector para formar un compuesto de la fórmula (X-1), como se muestra en la etapa (g) del Esquema 9. En algunas modalidades, PG¹ puede seleccionarse de aril carbonilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo benzoilo); alquilcarbonilos sustituido o sin sustituir (por ejemplo acetilo); arilalquilcarbonilos sustituido o sin sustituir; alcóxicarbonilos sustituido o sin sustituir; ariloxicarbonilos sustituido o sin sustituir; metil éter (por ejemplo metoximetil); etil éter sustituido; bencilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo); tetrahidropiranil éter; silil éteres (por

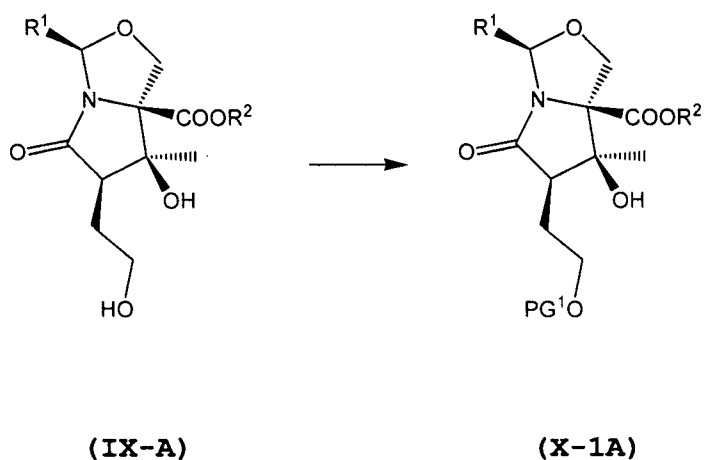
15

20

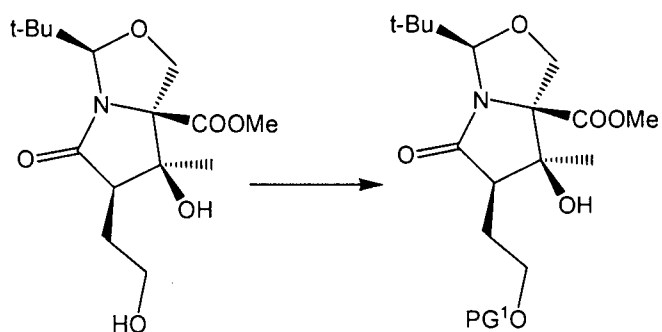
25

ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo, o t-butildifenilsilil); ésteres, carbonatos (por ejemplo, metoximetilcarbonato); y sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato). En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido o arilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, el grupo R^1 puede ser t-butilo. En algunas modalidades, R^2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2 puede ser metilo.

En una modalidad, compuestos de las fórmulas (IX) y (X-1) puede tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



5



10

Como se muestra en la etapa (h), el grupo amino de un compuesto de la fórmula (X-1) puede romperse para formar un compuesto de la fórmula (XI-1). En una modalidad, el aminoril puede romperse utilizando un ácido conveniente (por ejemplo ácido triflico, HCl, PTSA, PPTS, TFA, ácido canfor sulfónico).

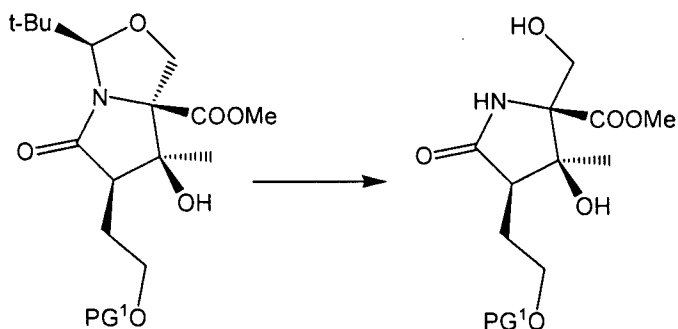
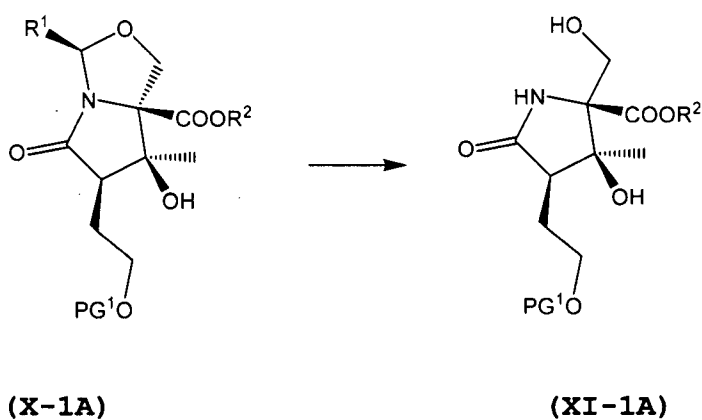
15

Como se muestra en la etapa (h), el grupo aminoril del compuesto de la fórmula (X-1) puede ser roto para formar el compuesto de la fórmula (XI-1). En una modalidad, el aminoril puede ser roto utilizando un ácido conveniente (por ejemplo ácido triflico, HCl, PTSA, PPTS, TFA, ácido canfor sulfónico).

20

Estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmula (X-1) y (XI-1) se muestran a continuación:

25



15

Opcionalmente, el nitrógeno de lactama y/o el grupo hidroxilo terciario de un compuesto de la fórmula (XI-1) puede estar protegido utilizando una porción del grupo protector indicada por PG² y PG³, respectivamente. Ejemplos de grupos protectores convenientes incluyen pero no están limitados a los siguientes: arilcarbonilos sustituido o sin sustituir (por ejemplo, benzoilo); alquilcarbonilos sustituido o sin sustituir (por ejemplo acetilo); arilalquilcarbonilos sustituido o sin sustituir; alcoxycarbonilos sustituido o sin sustituir;

20

25

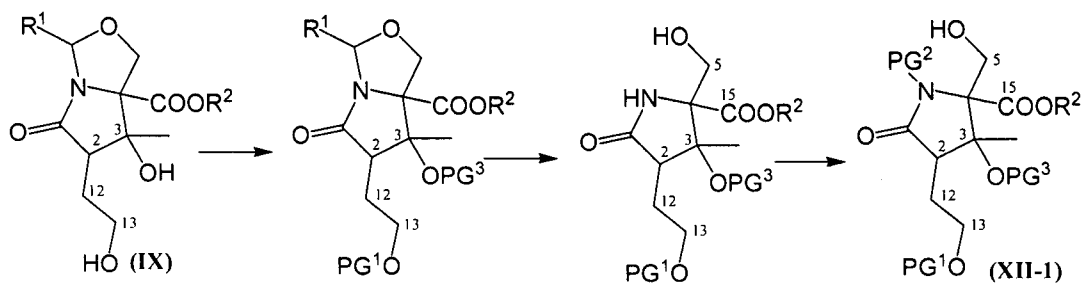
ariloxycarbonilos sustituido o sin sustituir; metil éter sustituido (por ejemplo metoximetilo); etil éter sustituido; bencilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo); tetrahidropiraniilo éter; silil éteres (por ejemplo, trimetilsilil, trietilsilil, triisopropilsilil, t-butildimetilsilil, o t-butildifenilsilil); ésteres, carbonatos (por ejemplo metoximetilcarbonato); y sulfonatos (por ejemplo mesilato, tosilato). En algunas modalidades, puede ser conveniente el proteger el grupo hidroxilo terciario y/o grupo de nitrógeno lactama para evitar reacciones secundarias indeseables y/o hacer aislamiento del compuesto deseado más fácilmente. En una modalidad, el nitrógeno lactama se protege para facilitar la adición estereoespecífica de la porción 2-ciclohexenilo. Como un ejemplo, al proteger el nitrógeno lactama con un grupo protector voluminoso tal como grupos bencilo, el anillo 2-ciclohexenilo agregará a C-5 para formar un (S)-estereocentro. Aún más, el tener un grupo protector voluminoso en el nitrógeno lactama también puede facilitar el establecer un (S)-estereocentro en C-6. En algunas modalidades, PG^2 y PG^3 son iguales. En otras modalidades, PG^2 y PG^3 son grupos protectores diferentes. En una modalidad, grupos protectores PG^2 y PG^3 , pueden agregarse en forma casi simultánea. En otra modalidad, los grupos protectores PG^2 y PG^3 , pueden agregarse secuencialmente. Por ejemplo, en

algunas modalidades, PG^2 puede agregarse antes que PG^3 . En otras modalidades, PG^3 puede agregarse antes que PG^2 . Si es innecesaria y/o no se desea protección del nitrógeno lactama y/o grupo hidroxilo terciario, las etapas restantes del esquema 9 pueden llevarse a cabo en donde PG^2 y PG^3 son ambos hidrogeno y las etapas que muestran la adición y eliminación del o de los grupos protectores PG^2 y/o PG^3 , pueden excluirse. En forma alterna, el grupo hidroxilo terciario en C-3 puede protegerse en compuestos previos a un compuesto de la fórmula (XII-1). Por ejemplo, el grupo hidroxilo terciario puede protegerse en un compuesto de la fórmula (X-1) y/o un compuesto de la fórmula (XI-1) utilizando un grupo protector conveniente tales como aquellos descritos previamente.

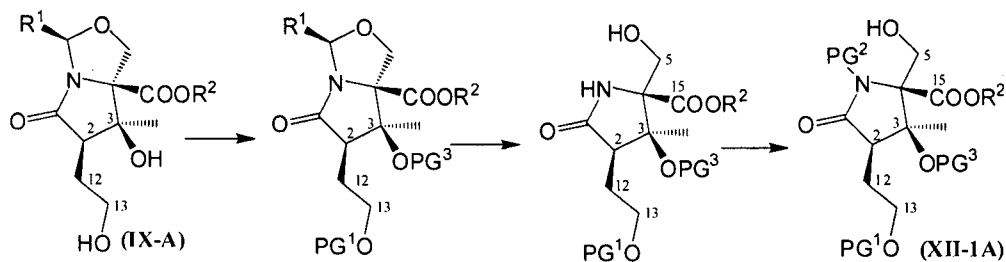
Esquema 9a

15

20

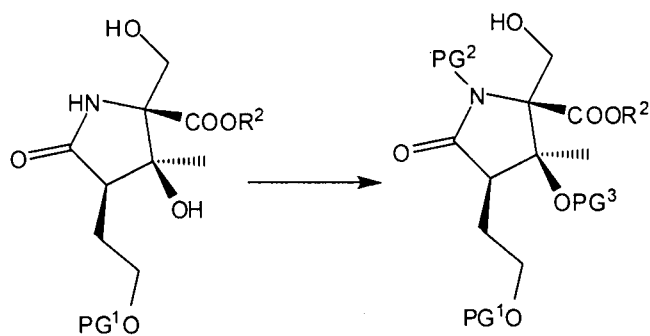


25



Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XI-1) y (XII-1) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

5

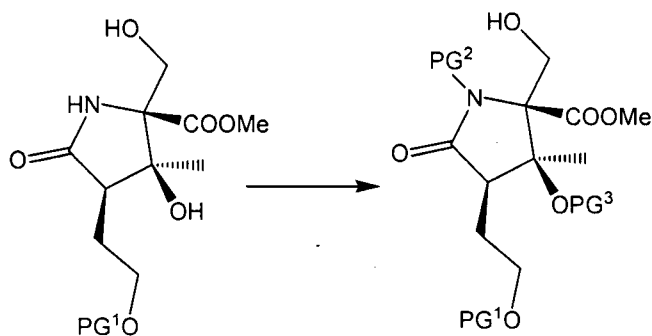


10

(XI-1A)

(XII-1A)

15

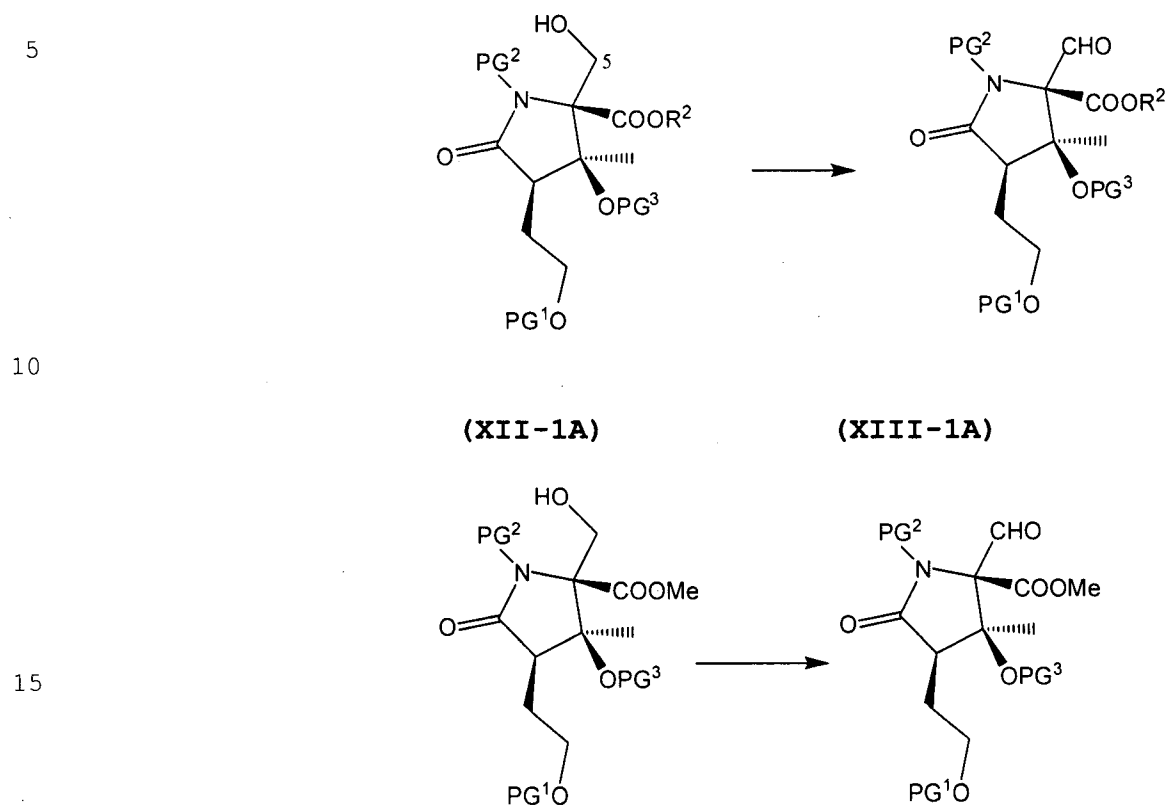


20

El grupo hidroxilo primario C-5 de la fórmula (XII-1) puede oxidarse a un aldehído para formar un compuesto de la fórmula (XIII-1) utilizando un agente oxidante apropiado. Agentes oxidantes apropiados se describen aquí. En una modalidad, el grupo hidroxilo primario C-5 puede oxidarse utilizando peryodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivo de oxidación Swern, PCC, y/o PDC.

25

En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (XII-1) y (XIII-1) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



En la etapa (k) del esquema 9, un anillo ciclohexenilo puede agregarse a la posición C-5 de un compuesto de la fórmula (XIII-1) para formar un compuesto de la fórmula (XIV-1). Los métodos de alquilación se conocen por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo, la adición del anillo ciclohexenilo puede lograrse utilizando una porción órgano-metálica (por ejemplo cloruro de zinc) que tiene un grupo ciclohexenilo.

20

25

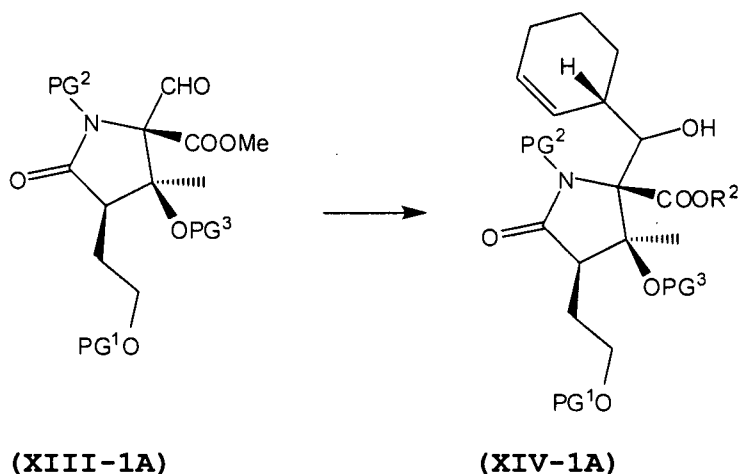
Una lista no limitante de porciones órgano-
 metálicas convenientes incluyen compuestos órganomagnesio,
 compuestos órganolitio, compuestos órganoestaño, compuestos
 órganocupratos, compuestos órganozinc y compuestos
 5 órganopaladio, carbonilos metálicos, metalosfenos, complejos
 carbina y órganometaloides (por ejemplo órganoboranos y
 órganosilanos). En algunas modalidades, la porción órgano-
 metálica puede seleccionarse de 2-ciclohexenil-MgR⁴, 2-
 ciclohexenil-ZnR⁴, 2-ciclohexenil-Li, (2-ciclohexenil)_p-B(R⁴)₃₋
 10 _p, y (2-ciclohexenil)_q-Sn(R⁴)_{4-q}; en donde R⁴ puede
 seleccionarse de halógeno o variantes sustituidas o sin
 sustituir de los siguientes: alquilo, alquenilo,
 cicloalquilo, arilo, arilalquilo, isopinocanfenil, hidroxí,
 alcoxi, y carbonilalcoxi, en donde si más de un R⁴ está
 15 presente, los grupos R⁴ pueden unirse opcionalmente en
 conjunto para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido
 (por ejemplo, 9-BBN), cicloalquenilo opcionalmente
 sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido o anillo
 heteroalquenilo opcionalmente sustituido; p puede ser un
 20 entero de 1 a 3; y q puede ser un entero de 1 a 4. En una
 modalidad, la porción órgano-metálica puede ser (2-
 ciclohexenil)_p-B(R⁴)_{3-p}. En algunas modalidades, la porción
 órgano-metálica puede ser (2-ciclohexenil)_p-B(R⁴)_{3-p}, p es 1, y
 los dos grupos R⁴ se toman en conjunto para formar un
 25 cicloalquilo opcionalmente sustituido. En una modalidad, la

porción órgano-metálica puede ser 2-ciclohexenil-MgR⁴. En algunas modalidades, la porción órgano-metálica puede ser 2-ciclohexenil-MgR⁴ y R⁴ es un halógeno (por ejemplo, cloro).

En algunas modalidades, la porción órgano-metálica puede ser 2-ciclohexenil-ZnR⁴. En una modalidad, 2-ciclohexenil-ZnR⁴ puede ser 2-ciclohexenil-ZnCl.

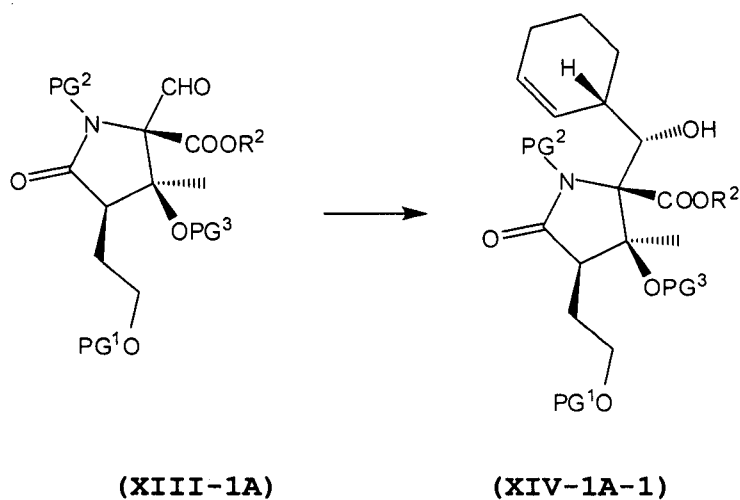
Estructuras y estereoquímica ejemplares para los compuestos de las fórmulas (XIII-1) y (XIV-1) incluyen:

10

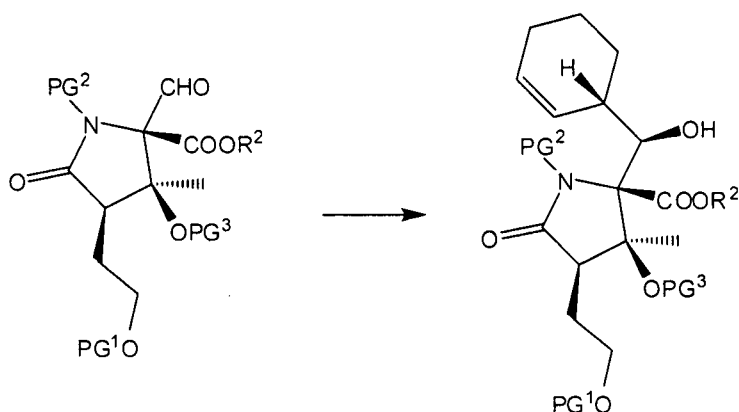


15

20



25



(XIII-1A)

(XIV-1A-2)

Como se muestra en la etapa (1) del esquema 9, una o más de las porciones del grupo protector, de estar presentes, pueden retirarse a un compuesto de la fórmula (XIV-1). En algunas modalidades, PG¹, PG² y PG³ pueden retirarse utilizando reactivo o reactivos apropiados. En una modalidad PG¹, PG² y PG³ pueden retirarse casi en forma simultánea. Por ejemplo, PG¹, PG² y PG³ pueden retirarse por el o los mismos reactivos. En otra modalidad, PG¹, PG² y PG³ pueden retirarse secuencialmente. En algunas modalidades, PG¹ y PG³ pueden retirarse y puede permanecer protegido el nitrógeno lactama. El compuesto resultante de la fórmula (XV) con un nitrógeno lactama protegido puede emplearse para formar Salinosporamida A y sus análogos como se describe aquí. Después de formación de Salinosporamida A o su análogo, el grupo protector en el nitrógeno lactama puede ser retirado. El grupo protector PG², puede retirarse utilizando

métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo PG² puede retirarse utilizando uno o más de los siguientes reactivos: 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona DDQ, nitrato cérico de amonio (CAN), TFA (ácido trifluoroacético) e hidrógeno/Pd-C. Similarmente, PG¹ y PG³ pueden retirarse en cualquier tiempo conveniente durante la síntesis. En algunas modalidades PG³ puede retirarse en cualquier tiempo antes de la formación del anillo heterocíclico de 4 miembros. Igualmente PG¹ puede retirarse en cualquier tiempo antes de la adición del grupo deseado a C-13.

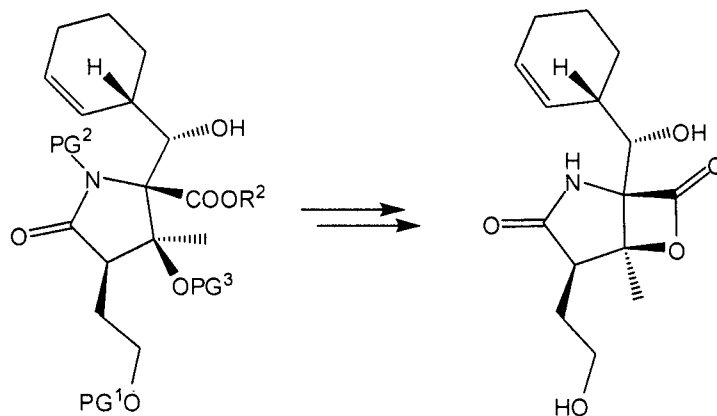
Un anillo heterocíclico de 4 miembros puede formarse utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica para dar un compuesto de la fórmula (XV) como se muestra en la etapa (1) en el esquema 9. Por ejemplo, una beta-lactona puede formarse utilizando una base apropiada (por ejemplo, BOPCl/piridina, trietilamina) para inducir lactonización. En una modalidad, el C-15 puede primero transformarse a un ácido carboxílico, un ácido activado (por ejemplo haluro ácido), o un éster activado (por ejemplo, p-nitrofenil éster, pentafluorofenil éster, pentafluoroetil éster, trifluoroetil éster, tricloroetil éster, un tioéster, etc.) antes de tratarse con un reactivo apropiado para inducir la reacción de lactonización. En una modalidad, el ácido carboxílico C-15 puede tratarse con una

base apropiada para afectar la reacción de lactonización.

En una modalidad, compuestos de las fórmulas (XIV-1) y (XV) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

5

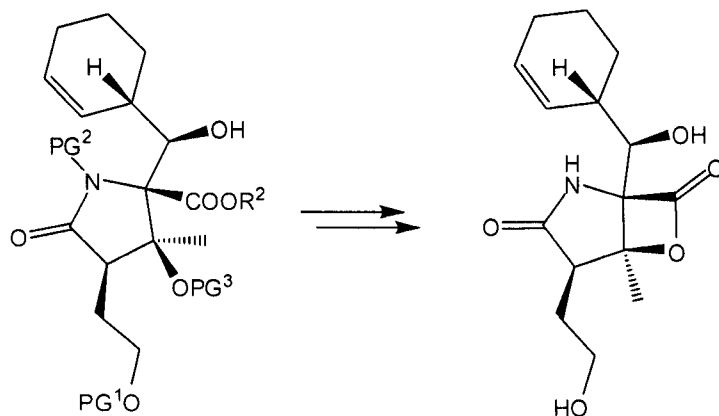
10



(XIV-1A)

(XV-A-1)

15

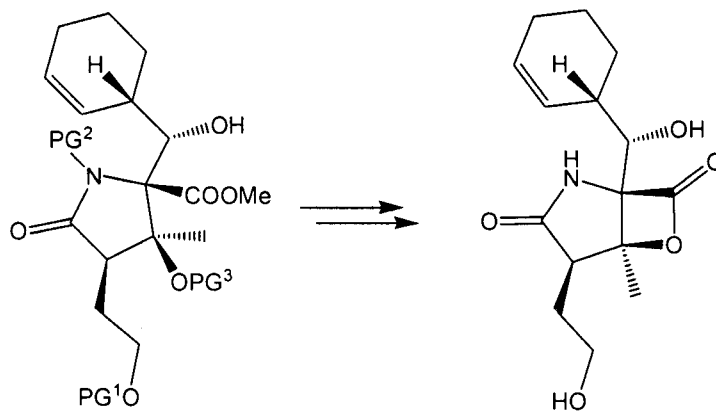


(XIV-1B)

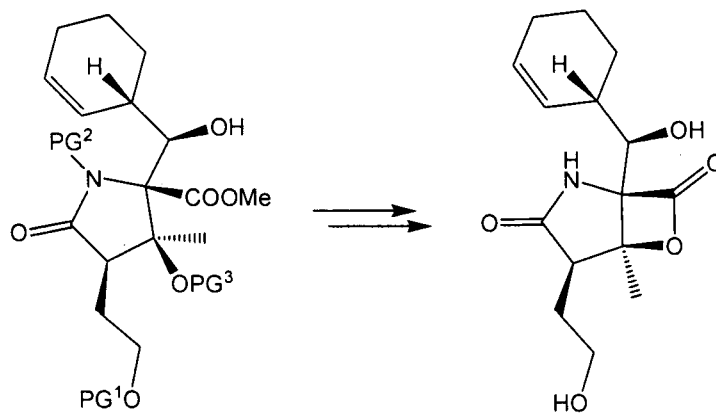
(XV-A-2)

25

5



10

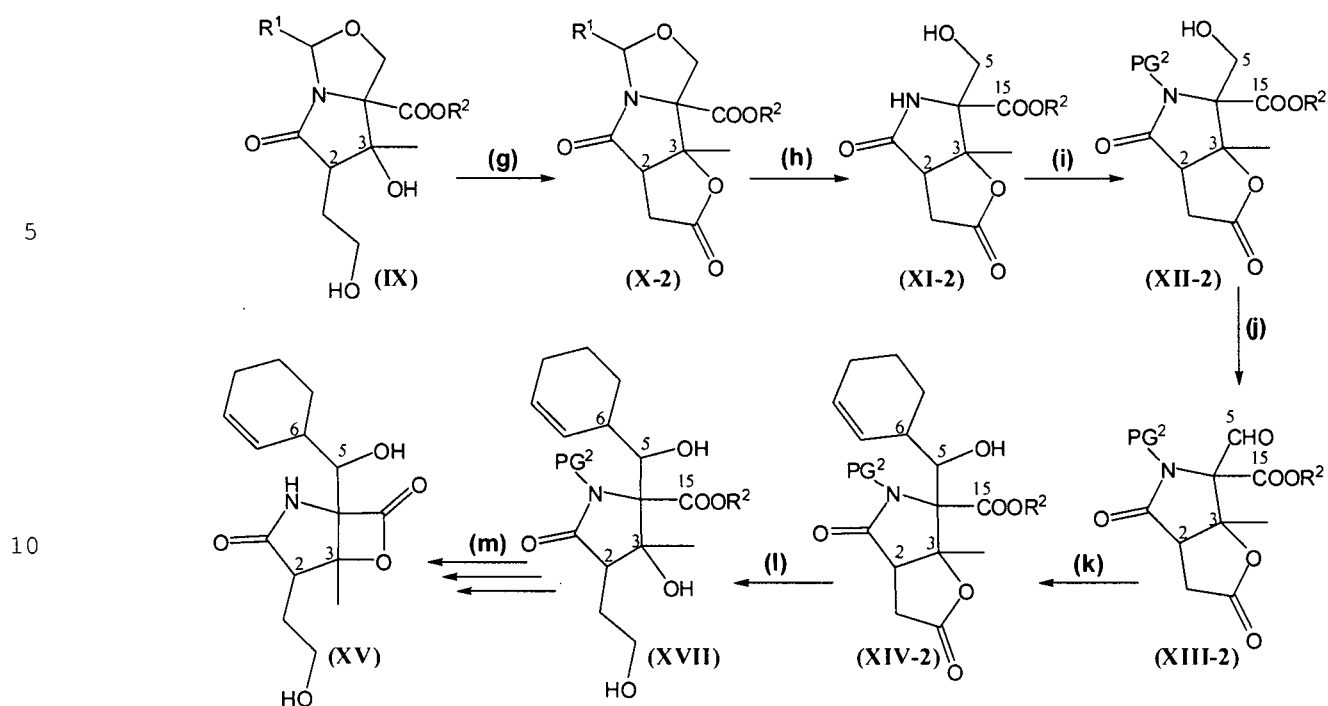


15

Un método alternativo para formar un compuesto de la fórmula (XV) a partir de un compuesto de la fórmula (IX) se ilustran el esquema 10. Un ejemplo de esta síntesis se ilustra las Figuras 4a y 4c.

Esquema 10

25

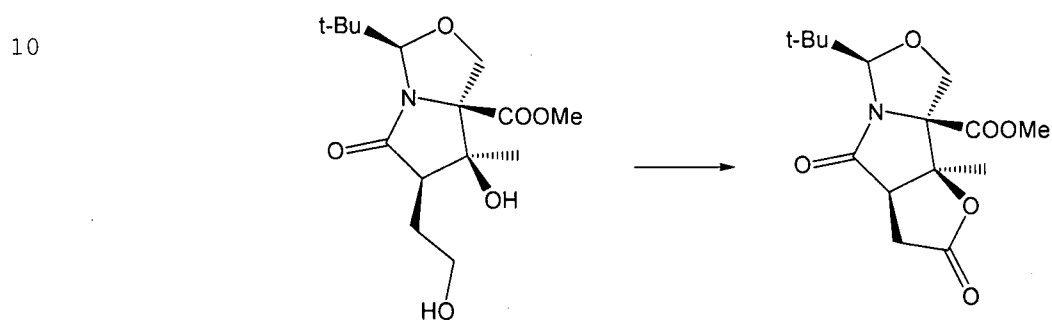
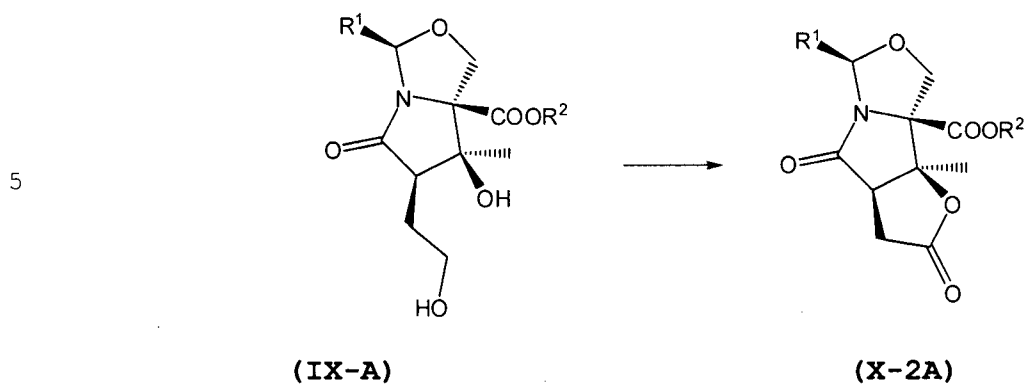


Como se muestra en la etapa (g) en el esquema 10, una lactona de 5 miembros puede formarse al reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) con un agente oxidante apropiado. En algunas modalidades, el grupo R¹ puede ser hidrógeno, C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido o arilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, el grupo R¹ puede ser t-butilo. En algunas modalidades, R² puede seleccionarse de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R² puede ser C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R² puede ser metilo. Agentes oxidantes apropiados incluyen pero

no están limitados a clorocromato de piridinio (PCC), KMnO_4 , CrO_3 , $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$. En una modalidad, el agente oxidante puede ser cloro cromato de piridinio (PCC). El compuesto oxidado resultante puede entonces someterse a una reacción de ciclización intramolecular para formar un compuesto de la fórmula (X-2). En alguna modalidad, el alcohol primario C-13 puede oxidarse a un aldehído. El aldehído y el alcohol terciario C-3 pueden reaccionar en conjunto para formar un hemiacetal mediante una reacción de ciclización intramolecular. El hemiacetal puede entonces ser oxidado adicionalmente a una lactona. En otra modalidad, el alcohol primario C-13 puede oxidarse a un ácido carboxílico. El ácido carboxílico resultante y alcohol terciario C-3 pueden entonces ciclizarse en conjunto para formar la lactona de 5 miembros. En la modalidad, el formar la lactona de 5 miembros puede ser ventajoso para evitar la formación de productos secundarios indeseados y/o simplificar el aislamiento de los compuestos deseados. En alguna modalidad, el formar la lactona de 5 miembros puede reducir al mínimo el número de etapas de la síntesis total al proteger los grupos hidroxilo C-13 y C-3 con una porción en vez de múltiples grupos protectores que pueden requerir ser agregados y/o retirados por separado.

Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (IX) y (X-2) se muestran a

continuación.



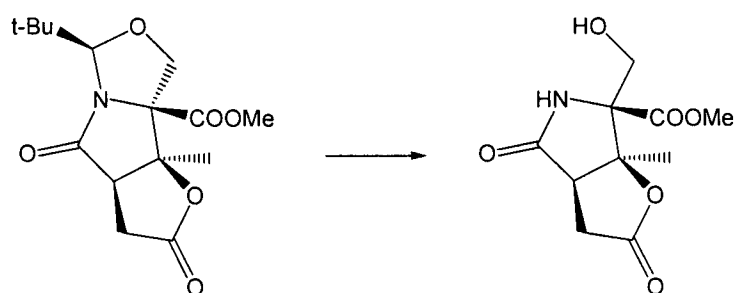
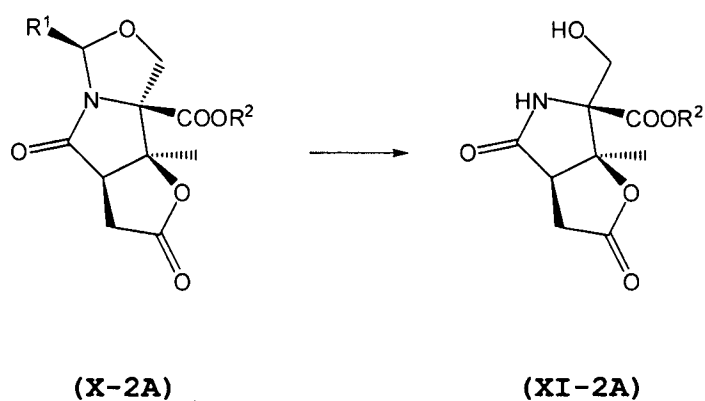
15

Similar a la reacción mostrada en el esquema 9, el grupo aminoril de un compuesto de la fórmula (X-2) puede romperse para formar un compuesto de la fórmula (XI-2). En algunas modalidades, el grupo aminoril puede romperse utilizando un ácido conveniente (por ejemplo ácido triflico, HCl, PTSA, PPTS, TFA, ácido canfor sulfónico).

20

En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (X-2) y (XI-2) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

25

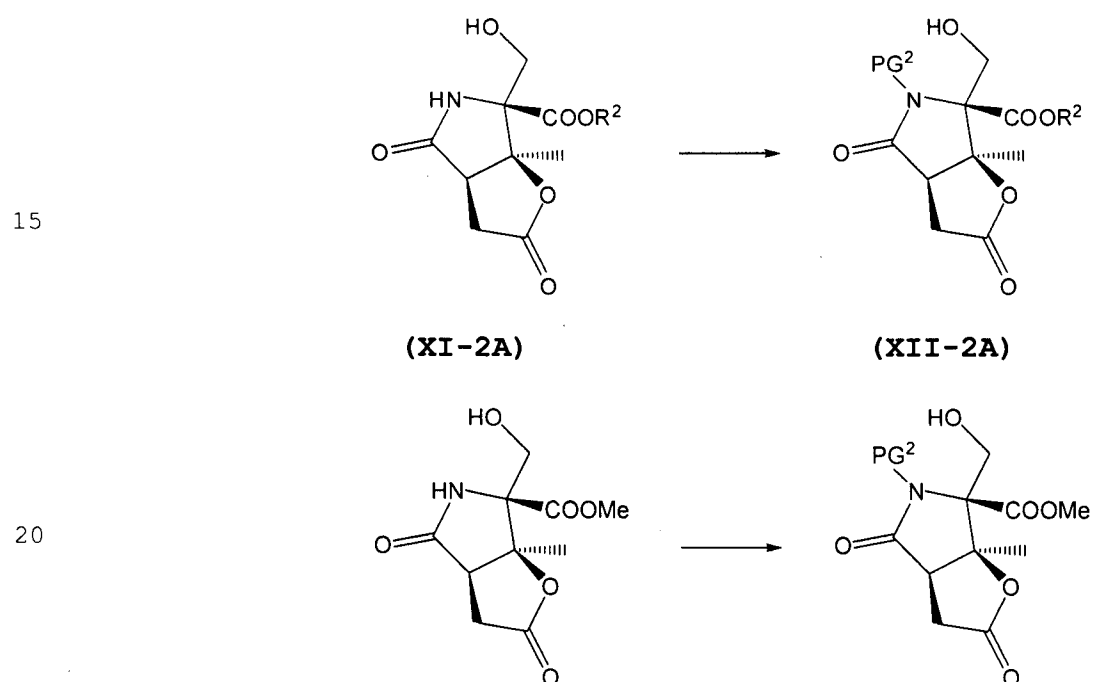


Si se desea o es necesario, el nitrógeno lactama de un compuesto de la fórmula (XI-2) puede protegerse con una porción del grupo protector conveniente denotada por PG². Ejemplos de grupos protectores convenientes incluyen pero no están limitados a bencilo, bencilo sustituido, sililo o metoximetilo, como se muestra en la etapa (i) del esquema 10.

Si la protección del nitrógeno lactama es indeseada y/o no es necesaria, las etapas restantes mostradas en el esquema 10 pueden llevarse a cabo en donde PG² se reemplaza con un hidrógeno, y las etapas que muestran la adición y la eliminación del grupo protector PG², pueden excluirse. Como se notó previamente, la lactama puede protegerse para

facilitar la adición estereoespecífica de la porción 2-ciclohexenilo. Por ejemplo, al proteger el nitrógeno lactama con un grupo protector voluminoso tal como un grupo bencilo opcionalmente sustituido, el anillo 2-ciclohexenilo agregará a C-5 para formar un (S)-estereocentro y un (S) estereocentro en C-6. En una modalidad, el grupo protector en el nitrógeno lactama puede ser un grupo bencilo sustituido por ejemplo, *p*-metoxibencilo.

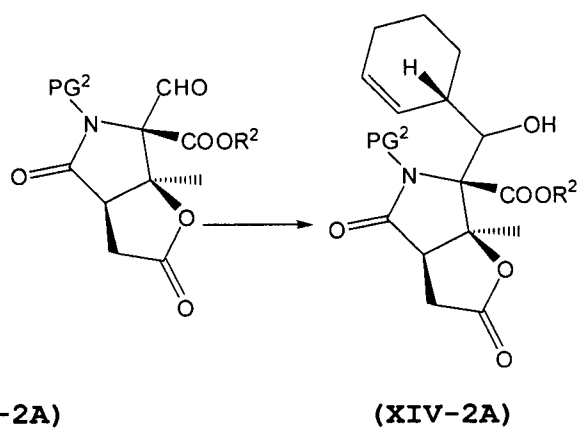
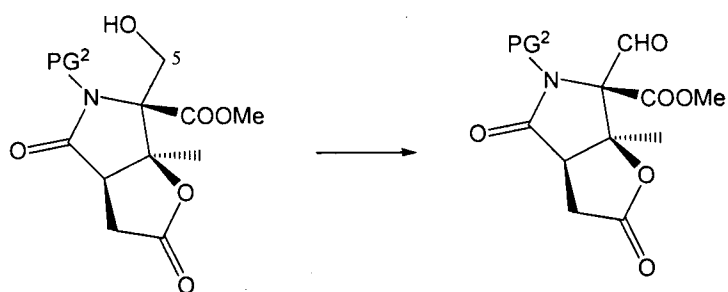
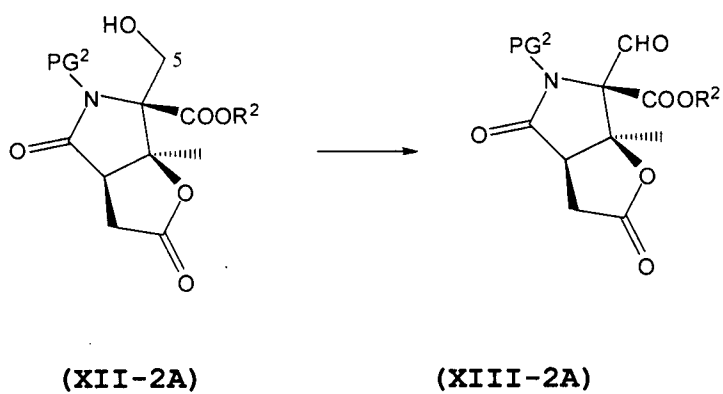
Estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XI-2) y (XII-2) se ilustran a continuación:

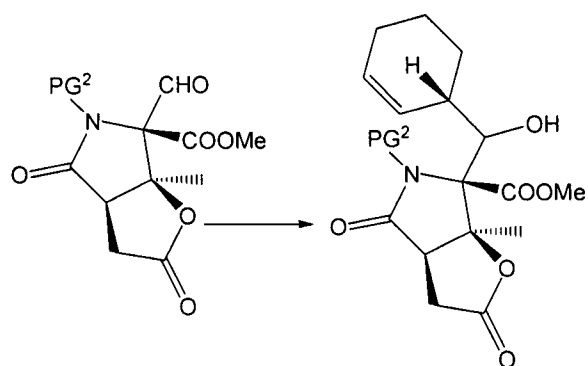
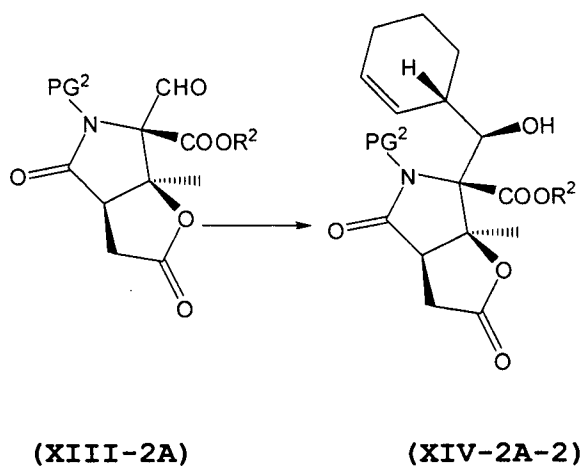
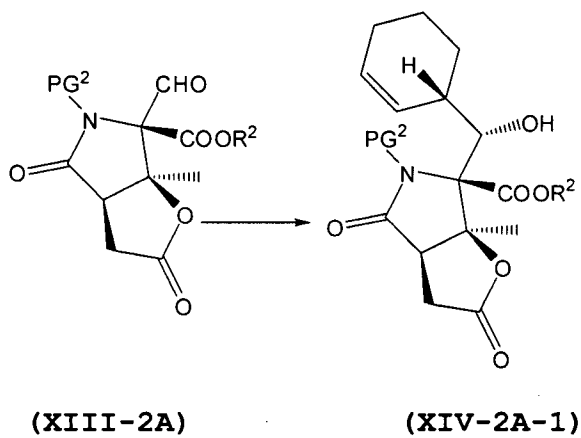


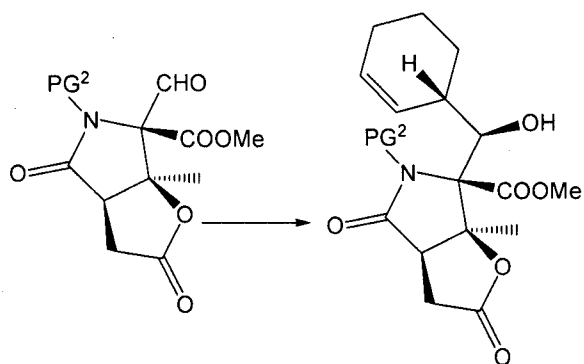
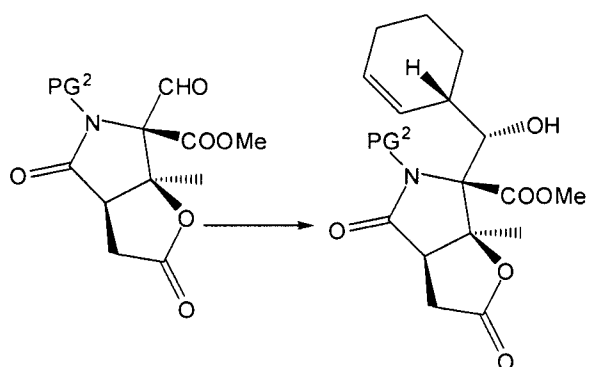
Las etapas (j) y (k) mostradas en el esquema 10 pueden llevarse a cabo utilizando reacciones y condiciones

similares a aquellas descritas anteriormente para las etapas (j) y (k) del esquema 9.

En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (XII-2), (XIII-2) y (XIV-2) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica.



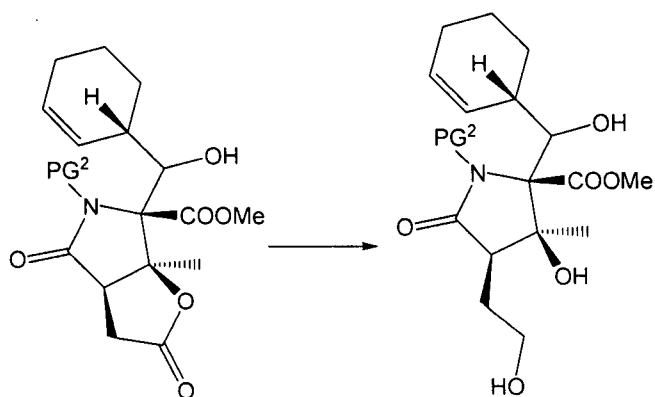
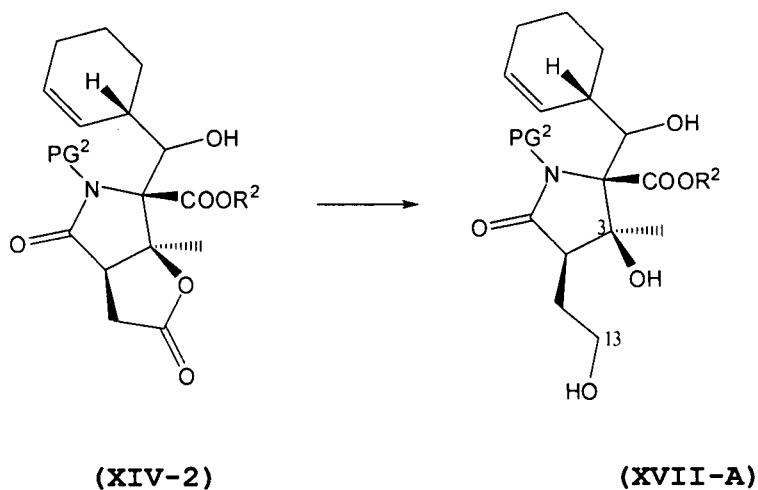


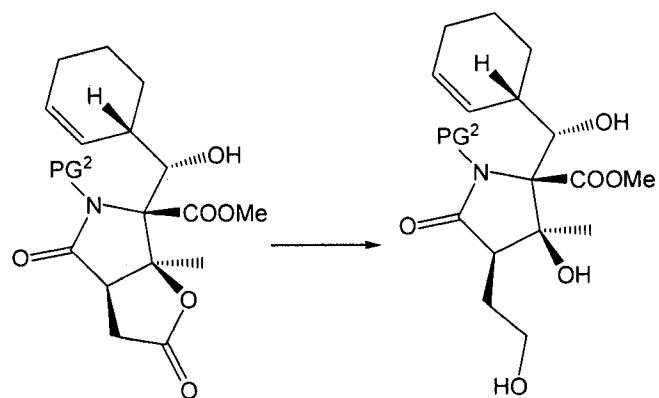
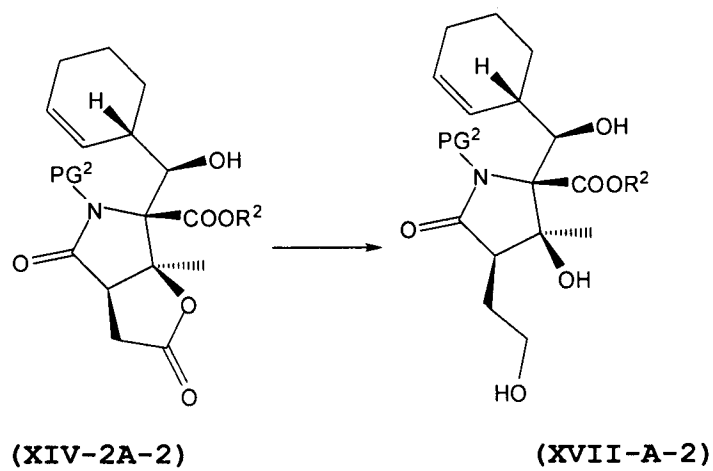
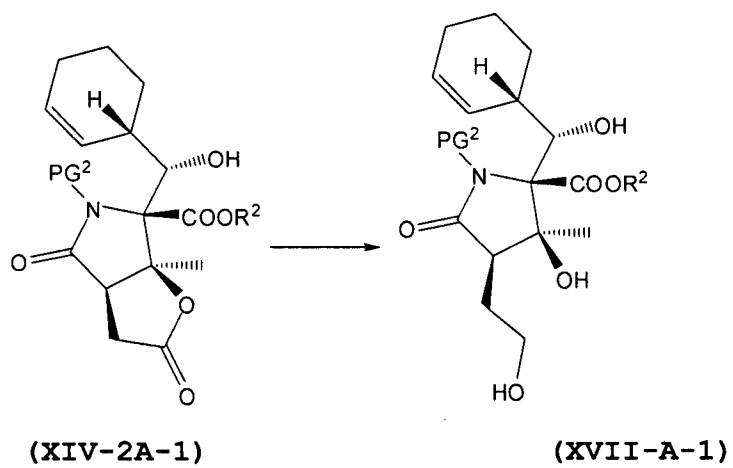


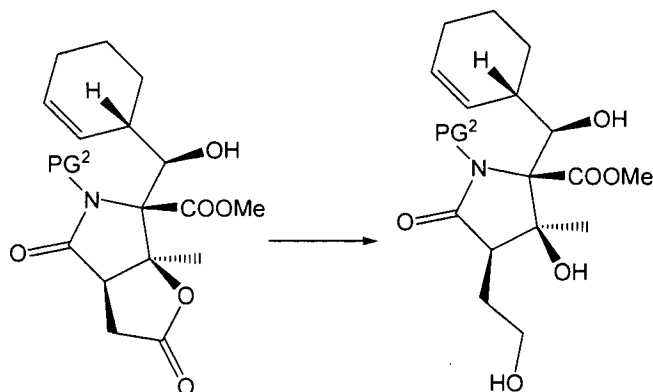
Como se muestra en la etapa (1) en el esquema 10, la lactona de 5 miembros de un compuesto de la fórmula (XIV) puede romperse para formar un compuesto de la fórmula (XVII). Métodos y reactivos que pueden utilizarse para romper la lactona se conocen por aquellos con destreza en la técnica. En una modalidad, la lactona de 5 miembros puede romperse utilizando un agente de reducción apropiado. Agentes de reducción convenientes incluyen pero no están limitados a NaBH_4 y LiAlH_4 . En algunas modalidades, la lactona de 5 miembros puede abrirse mediante una reacción de abertura de anillo reductiva utilizando un agente reductor apropiado (por

ejemplo, NaBH_4). El rompimiento de la lactona bajo condiciones de reducción resulta en la formación de un alcohol primario en C-13 y un alcohol terciario en C-3.

En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (XIV-2) y (XVII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímicas:





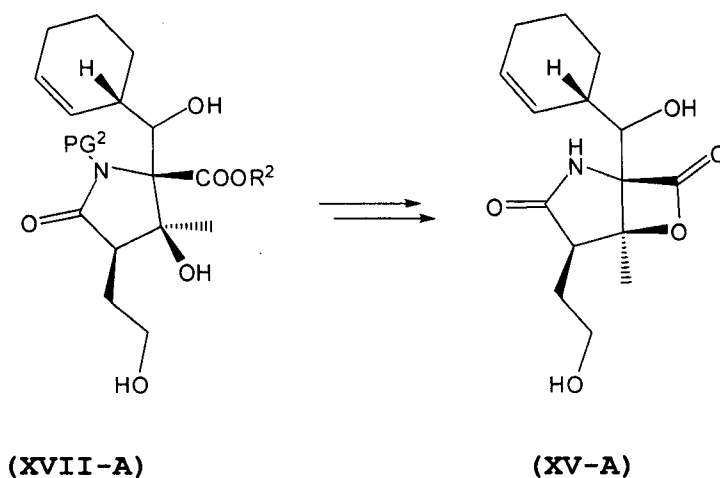


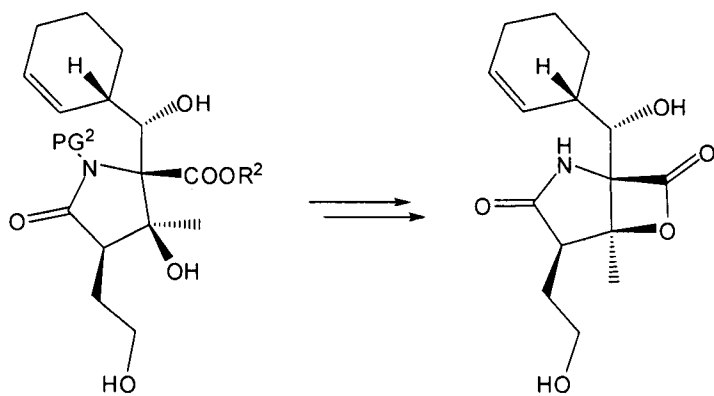
Partiendo de un compuesto de la fórmula (XVII), la beta-lactona presente en un compuesto de la fórmula (XV) puede formarse como se describió con anterioridad. Por ejemplo, una lactona puede formarse utilizando una base apropiada (por ejemplo, BOPCl/piridina, trietilamina) para inducir lactonización. Adicionalmente, si la lactama está protegida, el grupo protector puede retirarse utilizando reactivos y condiciones convenientes. Ejemplos de reactivos convenientes para retirar el grupo protector PG², incluyen pero no están limitados a 2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona DDQ, nitrato cérico de amonio (CAN), TFA (ácido trifluoroacético) e hidrógeno/Pd-C. En forma alterna, de estar presente, el grupo protector nitrógeno lactama puede retirarse en cualquier tiempo por ejemplo después de adición del anillo ciclohexenilo. De esta manera, el grupo protector denotado por PG², puede retirarse utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica, tales como aquellos aquí descritos, de compuestos de las fórmulas (XIII-

108

2) y (XIV-2). En algunas modalidades, el nitrógeno lactama puede permanecer protegido y compuestos de la estructura general de compuestos de las fórmulas (XV) y (XVI) con un nitrógeno lactama protegido, pueden formarse utilizando los métodos y reactivos aquí descritos. En los casos en donde el nitrógeno lactama permanece protegido durante la formación de compuestos de la estructura general de compuestos de las fórmulas (XV) y (XVI), el grupo protector nitrógeno lactama puede retirarse en cualquier tiempo utilizando los métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo, el nitrógeno lactama puede retirarse antes de formación del anillo beta-lactona, después de formación del anillo beta-lactona pero antes de reemplazo del hidroxilo C-13, o después de reemplazo del hidroxilo C-13.

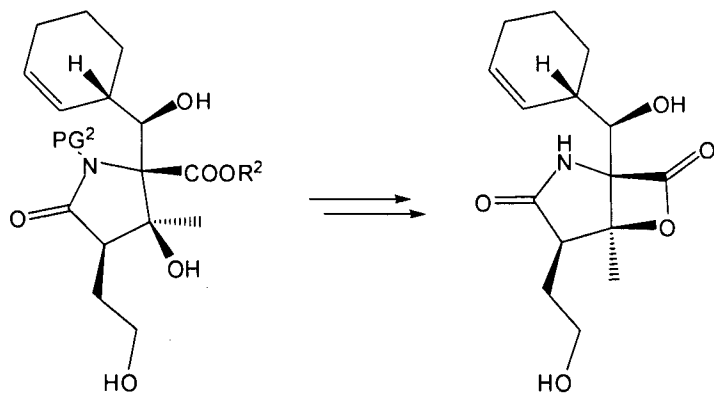
Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XVII) y (XV) incluyen los siguientes:





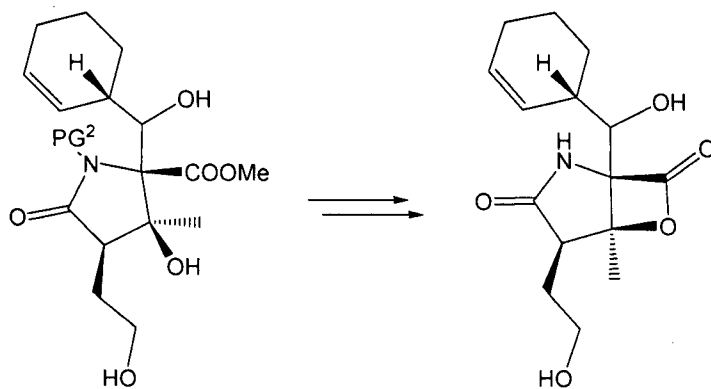
(XVII-A-1)

(XV-A-1)

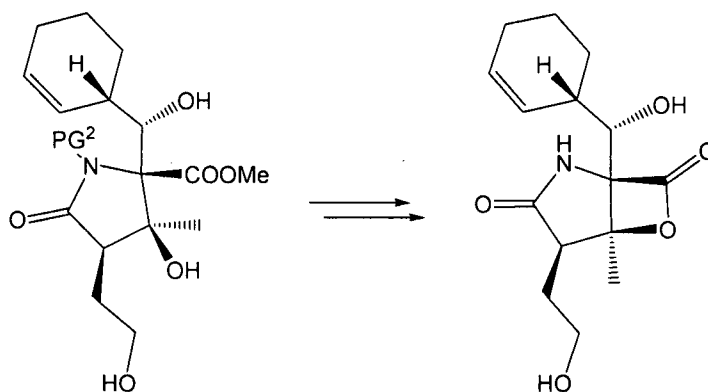


(XVII-A-2)

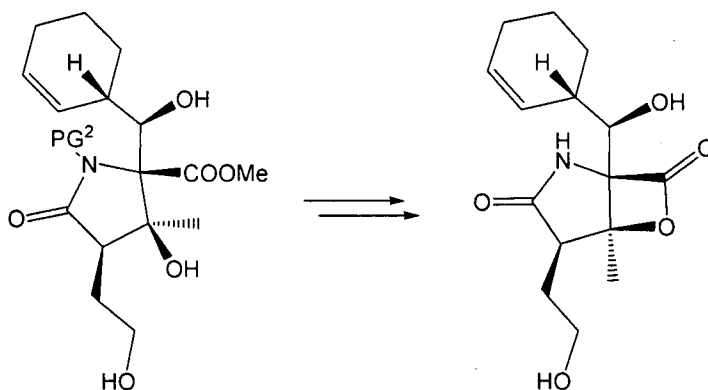
(XV-A-2)



5



10



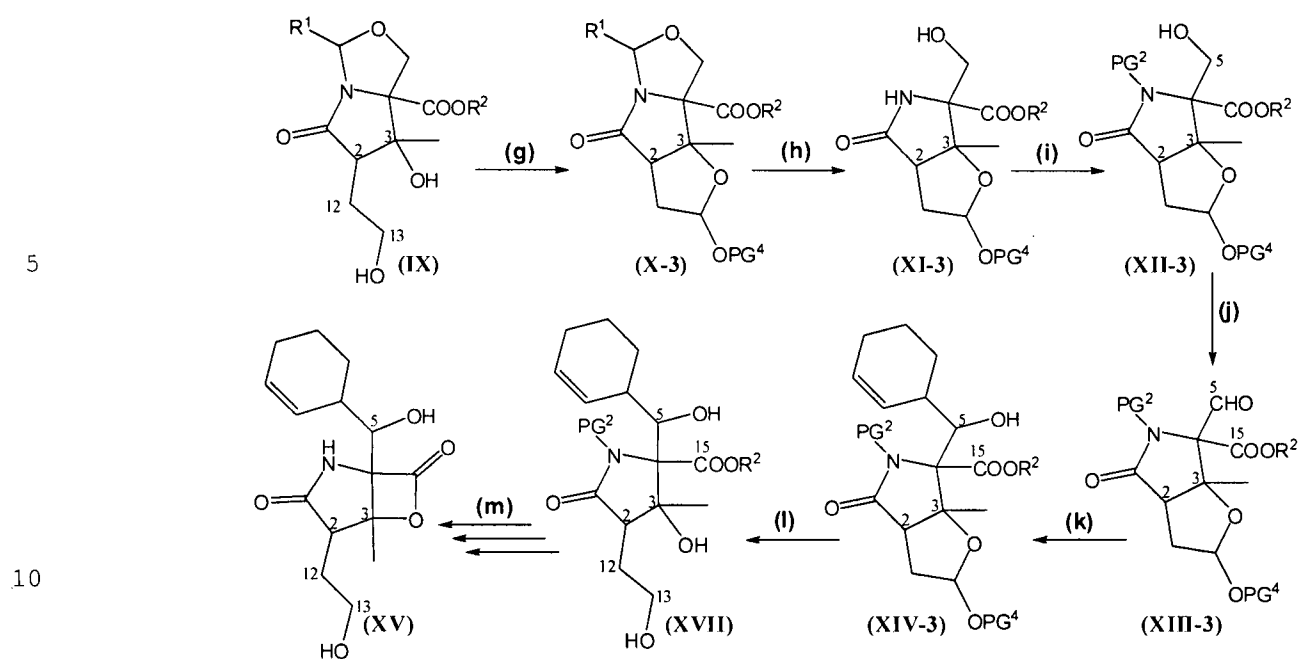
15

Un compuesto de la fórmula (XV) también puede sintetizarse partiendo de un compuesto de la fórmula (IX) como se muestra en el esquema 11 y describe a continuación. Un ejemplo de la síntesis de un compuesto de la fórmula (XV) de un compuesto de la fórmula (IX) se ilustra en las Figuras 4a y 4d.

20

Esquema 11

25



Como se muestra en el esquema 11, C-13 y oxígeno del alcohol terciario C-3 de un compuesto de la fórmula (IX) pueden ciclizarse en conjunto para formar un hemiacetal. En una modalidad, el alcohol primario C-13 de un compuesto de la fórmula (IX) puede oxidarse a un aldehído. El aldehído y el alcohol secundario C-3 entonces pueden reaccionar en conjunto y ciclizar para formar el hemiacetal. En una modalidad, un método para obtener un compuesto de la fórmula (X-3) de un compuesto de la fórmula (IX) incluye reaccionar un compuesto de la fórmula (IX) con un oxidante o combinación oxidante conveniente, tal como un peyodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivo de oxidación Swern, PCC, y PDC. En una modalidad, el formar un hemiacetal puede ser ventajoso para evitar la formación de productos secundarios indeseados y/o simplificar

15

20

25

109

el aislamiento de los compuestos deseados. En algunas modalidades, el grupo R^1 puede ser hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido o un arilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, el grupo R^1 puede ser t-butilo.

5 En algunas modalidades, R^2 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido. En algunas modalidades, R^2 puede ser un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido. En una modalidad, R^2

10 puede ser metilo.

Opcionalmente, el hemiacetal puede convertirse a un acetal al proteger el grupo hidroxilo del hemiacetal utilizando un grupo protector conveniente denotado por PG^4 . Grupos protectores convenientes incluyen pero no están

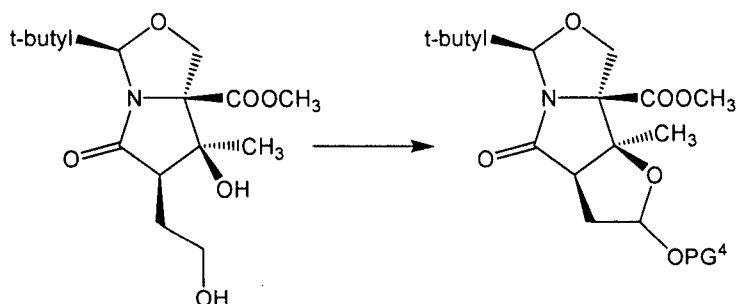
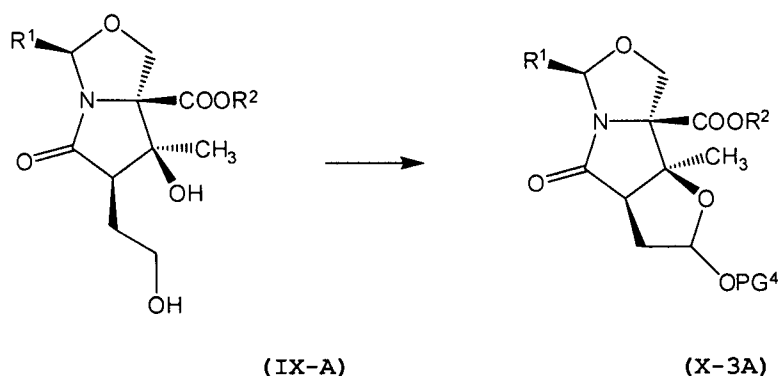
15 limitados a aril carbonilos sustituidos o sin sustituir (por ejemplo, benzoilo); alquil carbonilos sustituidos o sin sustituir (por ejemplo, acetilo); un arilalquilcarbonilos sustituidos o sin sustituir; alcoxicarbonilos sustituidos o sin sustituir; ariloxycarbonilos sustituidos o sin sustituir;

20 metil éter sustituido (por ejemplo, metoximetil); etil éter sustituido; bencilo sustituido o sin sustituir (por ejemplo, bencilo, 4-metoxibencilo); tetrahidropiranyl éter; silil éteres (por ejemplo, trimetilsilil, trietilsilil, triisopropilsilil, t-butildimetilsilil, o t-

25 butildifenilsilil); ésteres, carbonatos (por ejemplo,

metoximetilcarbonato); y sulfonatos (por ejemplo, mesilato, tosilato). En una modalidad, el grupo protector PG⁴ puede ser un grupo bencilo. Si el grupo hidroxilo del hemiacetal no está protegido, un compuesto de la fórmula (XV) puede obtenerse de un compuesto de la fórmula (IX) siguiendo las etapas mostradas en el esquema 11 excluyendo la adición y eliminación del grupo protector denotado por PG⁴.

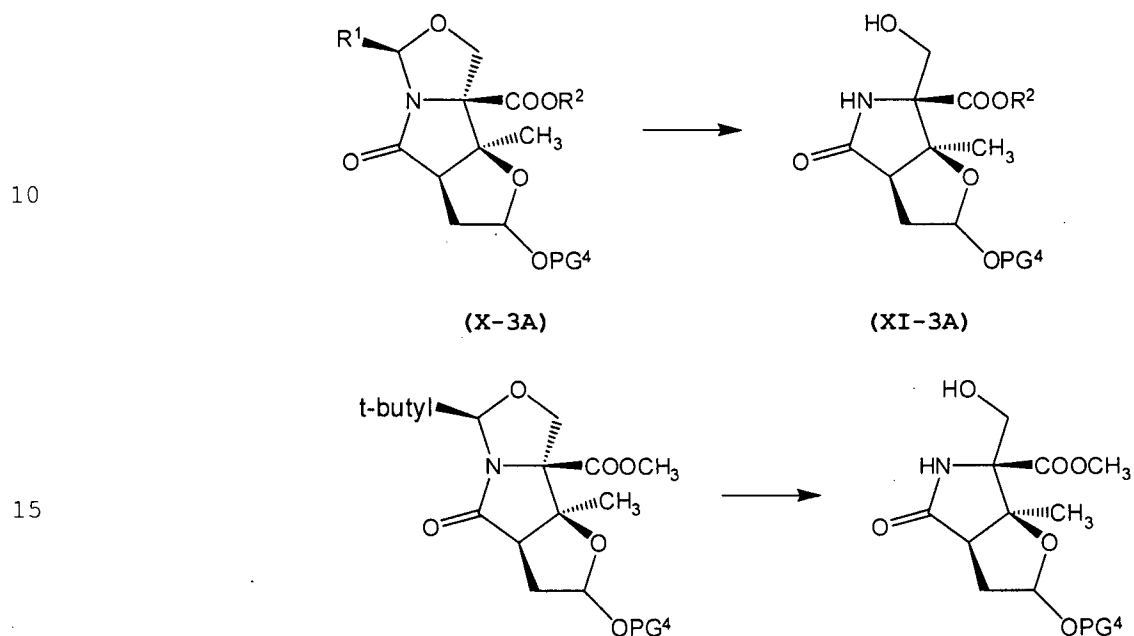
Ejemplos de compuestos de las fórmulas (IX) y (X-3) incluyen los siguientes:



Como se muestra en la etapa (h), el grupo amina de un compuesto de la fórmula (X-3) puede romperse para formar un compuesto de la fórmula (XI-3). En algunas

modalidades, el grupo aminoril puede romperse utilizando un ácido conveniente (por ejemplo ácido triflico, HCl, PTSA, PPTS, TFA, ácido canfor sulfónico).

En algunas modalidades, los compuestos de las fórmulas (X-3) y (XI-3) pueden ser las estructuras y estereoquímica mostradas a continuación.

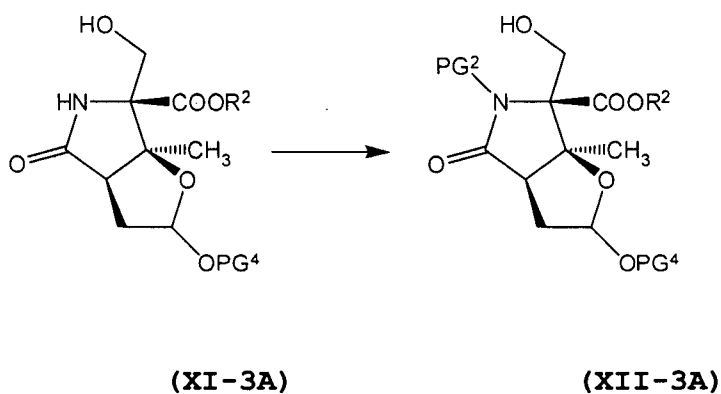


En algunas modalidades, el nitrógeno lactama de un compuesto de la fórmula (XI-3) puede protegerse con un grupo protector apropiado (denotado por PG²) si se desea y/o es necesario. Grupos protectores convenientes incluyen pero no están limitados a, bencilo, bencilo substituido, t-butoxicarbonil (t-Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), sililo, o metoxilmetilo. Si la protección de nitrógeno lactama es indeseada y/o no es necesaria, las etapas restantes mostradas

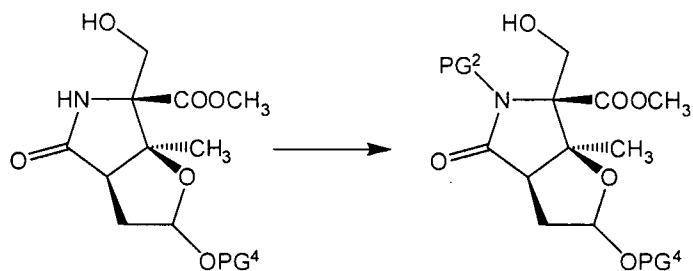
112

en el Esquema 11 pueden llevarse a cabo en donde PG^2 se reemplaza con un hidrógeno, y las etapas que muestran la adición y eliminación del grupo protector, PG^2 , pueden excluirse. Como se anotó previamente, el nitrógeno lactama puede ser protegido para facilitar adición estereo específica de la porción 2-ciclohexenil de manera tal que el grupo 2-ciclohexenil se agrega para formar un (S)-estereocentro en C-5. Aún más, la protección del nitrógeno lactama también puede establecer un (S) estereocentro en C-6. En una modalidad, el grupo protector en el nitrógeno lactama puede ser un grupo bencilo opcionalmente substituido, por ejemplo, p-metoxibencilo.

Estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XI-3) y (XII-3) se ilustran a continuación:



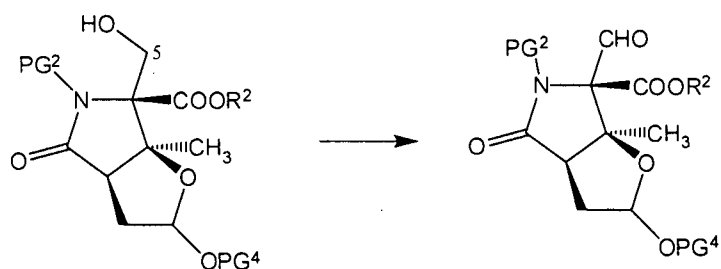
MB



5

Después de formación del anillo acetal, etapas (j), y (k) en el Esquema 11 pueden llevarse a cabo en forma similar como se describe en las etapas (j), y (k) en el Esquema 10. En una modalidad, los compuestos de las fórmulas (XIII-3) y (XIV-3) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica.

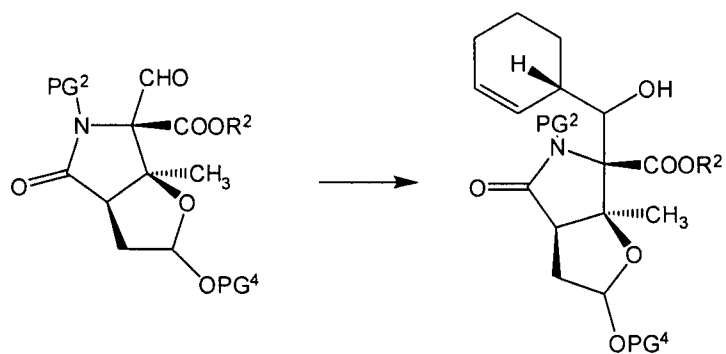
10



15

(XIII-3A)

(XII-3A)

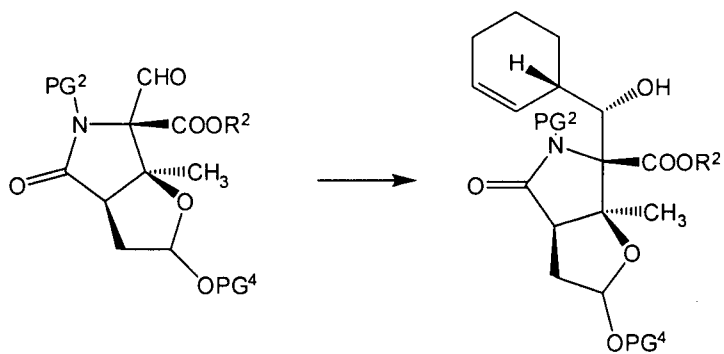


20

(XIII-3A)

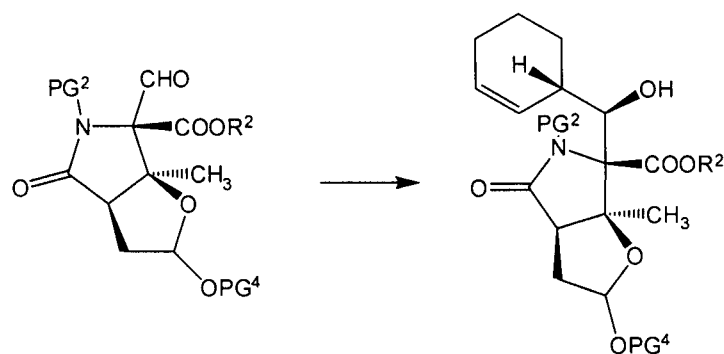
(XIV-3A)

25



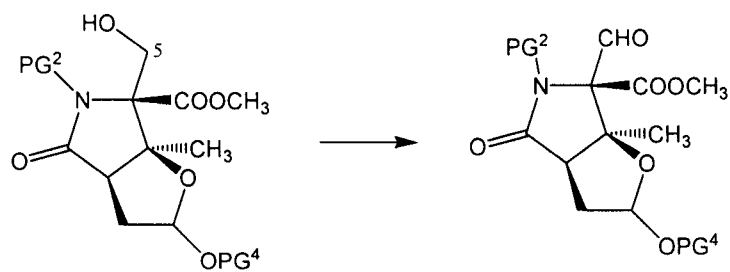
(XIII-3A)

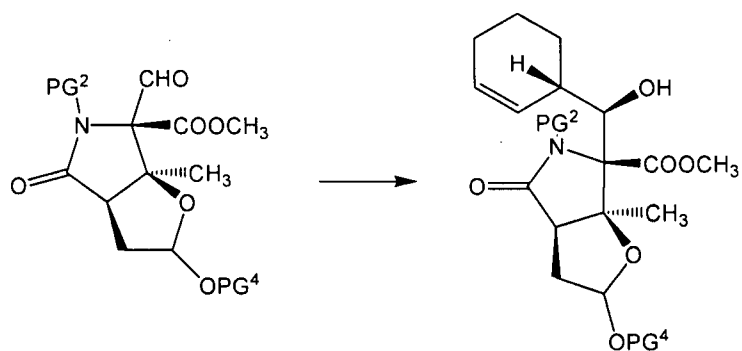
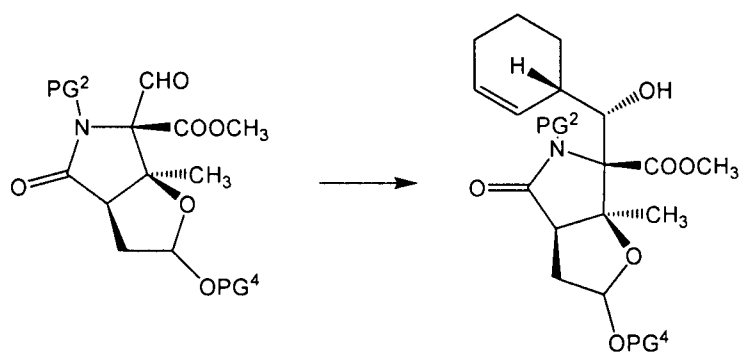
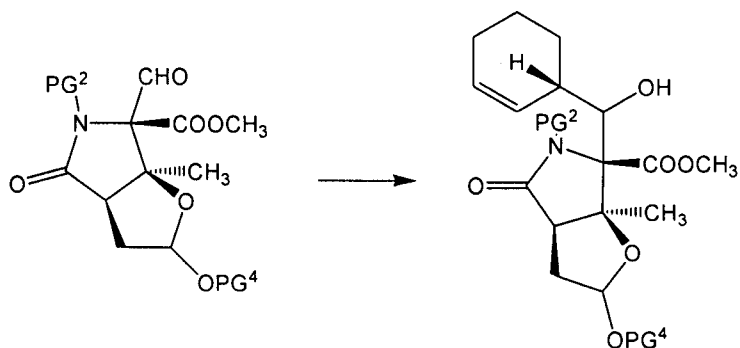
(XIV-3A-1)



(XIII-3A)

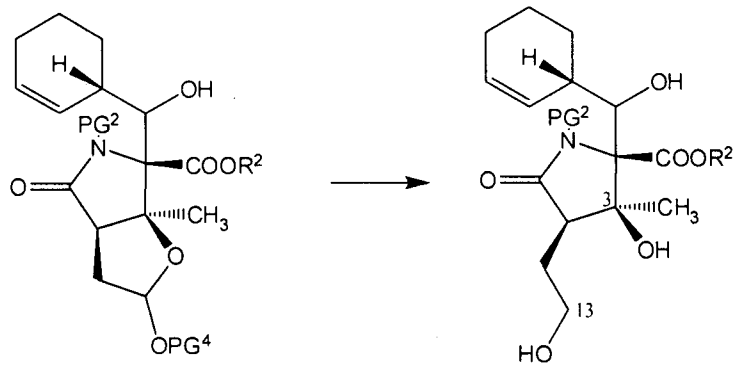
(XIV-3A-2)





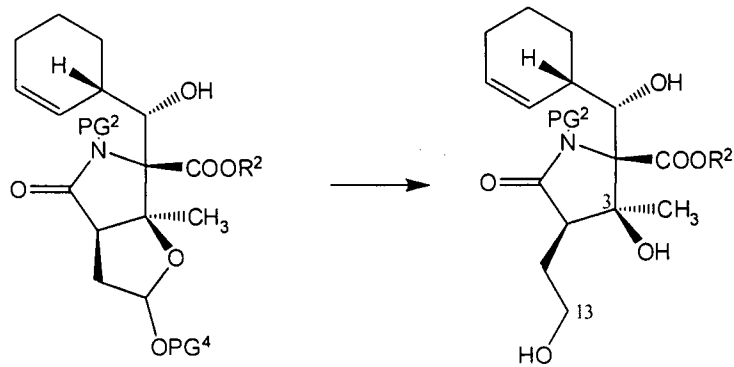
Para la etapa (1) mostrada en el Esquema 11, cualquier grupo protector, denotado por PG⁴, presente en el anillo acetal puede retirarse y el anillo puede abrirse utilizando métodos y reactivos reductores conocidos por aquellos con destreza en la técnica, para dar un grupo hidroxí conectado en C-13 y otro grupo hidroxí conectado en

C-3. En algunas modalidades, cuando PG⁴ es bencilo, el grupo bencilo puede retirarse utilizando metal sodio y amoniaco líquido. En una modalidad, el anillo acetal puede romperse utilizando un reactivo reductor conveniente tal como borohidruro de sodio.



(XIV-3A)

(XVII-A)

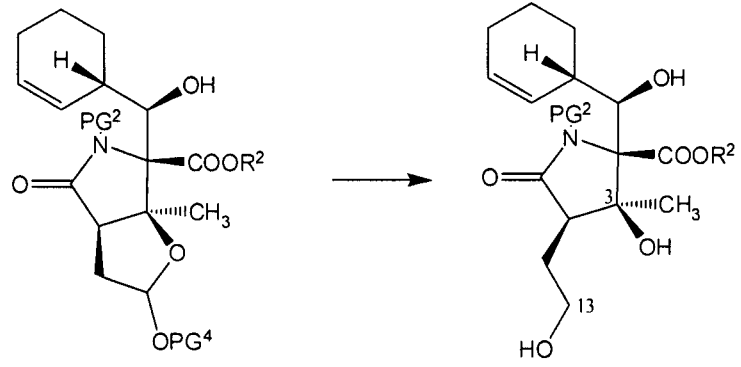


(XIV-3A-1)

(XVII-A-1)

117

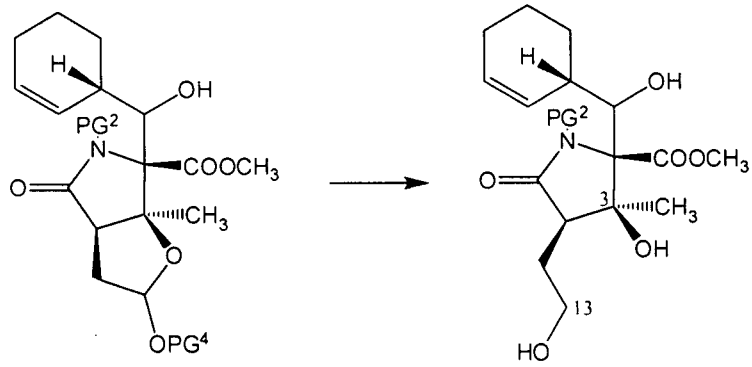
5



(XIV-3A-2)

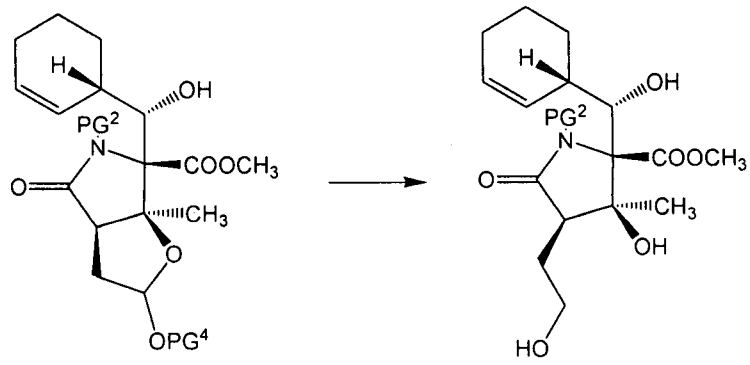
(XVII-A-2)

10

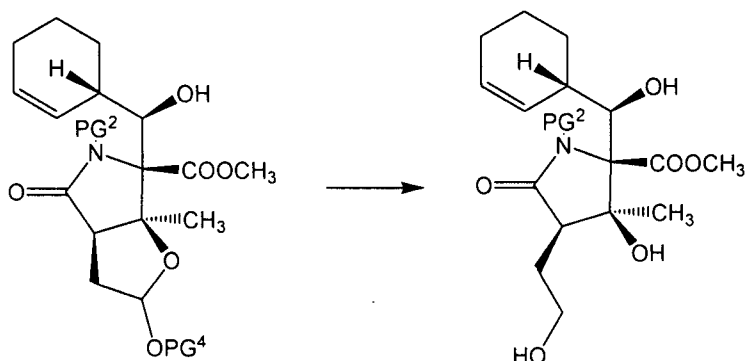


15

20



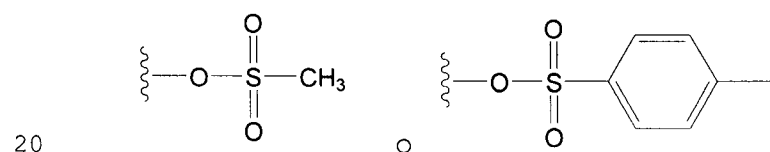
25



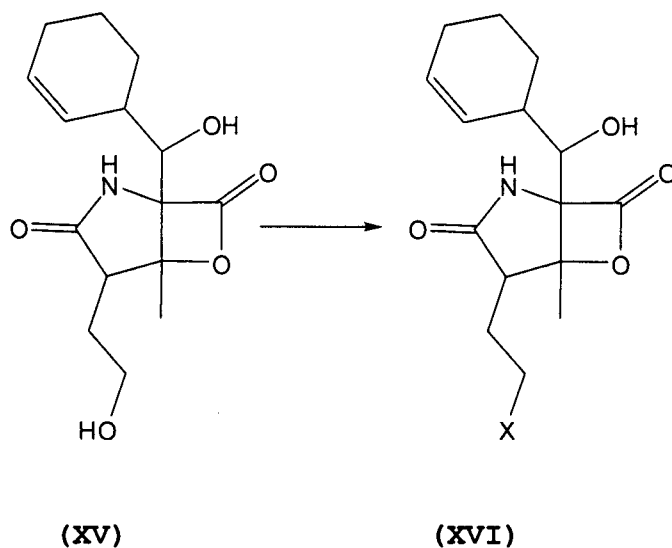
Para obtener un compuesto de la fórmula (XV), el anillo heterocíclico de 4 miembros puede formarse partiendo de un compuesto de la fórmula (XVII) mediante una reacción de lactonización. Métodos para inducir la reacción de lactonización se han descrito previamente. En una modalidad, una beta-lactona puede formarse utilizando una base apropiada (por ejemplo, BOPCl/piridina, trietilamina) para inducir la lactonización. Adicionalmente, si se protege el nitrógeno lactama, el grupo protector puede retirarse utilizando reactivos y condiciones convenientes. En algunas modalidades, el grupo protector nitrógeno lactama puede retirarse en cualquier tiempo, por ejemplo, después de adición del anillo ciclohexenilo. De esta manera, el grupo protector denotado por PG², puede retirarse utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica, tales como aquellos aquí descritos, a partir de compuestos de las fórmulas (XIII-3) y (XIV-3). En algunas modalidades, el nitrógeno lactama puede permanecer protegido y los compuestos de la estructura general de compuestos de las fórmulas (XV) y

(XVI) con un nitrógeno lactama protegido, pueden formarse utilizando los métodos y reactivos aquí descritos. En los casos en donde el nitrógeno lactama permanece protegido durante la formación de compuestos de la estructura general de los compuestos de las fórmulas (XV) y (XVI), el grupo protector nitrógeno lactama puede retirarse en cualquier tiempo utilizando los métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo, el nitrógeno lactama puede retirarse antes de formación del anillo beta-lactona, después formación del anillo beta-lactona pero antes de reemplazo del hidroxilo C-13 o después de reemplazo del hidroxilo C-13.

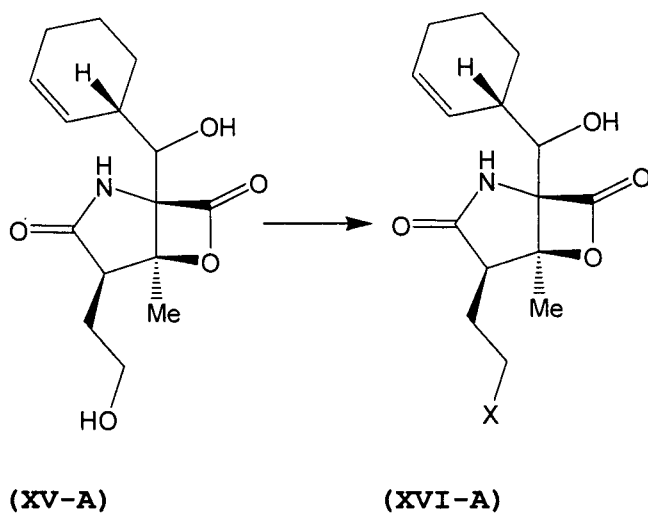
Como se muestra en el Esquema 12, un compuesto de la fórmula (XV) puede ser además transformado al reemplazar el grupo hidroxilo primario del compuesto de la fórmula (XV) para formar un compuesto de la fórmula (XVI), en donde X puede ser un halógeno (por ejemplo, F, Cl, Br, y I),



Esquema 12



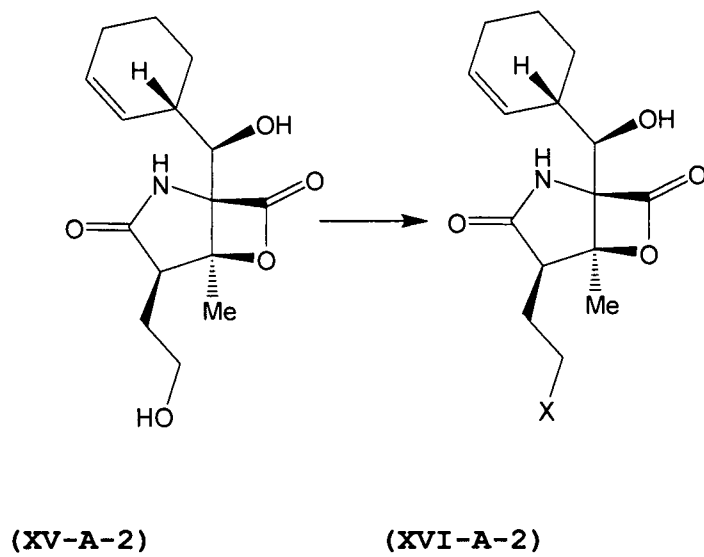
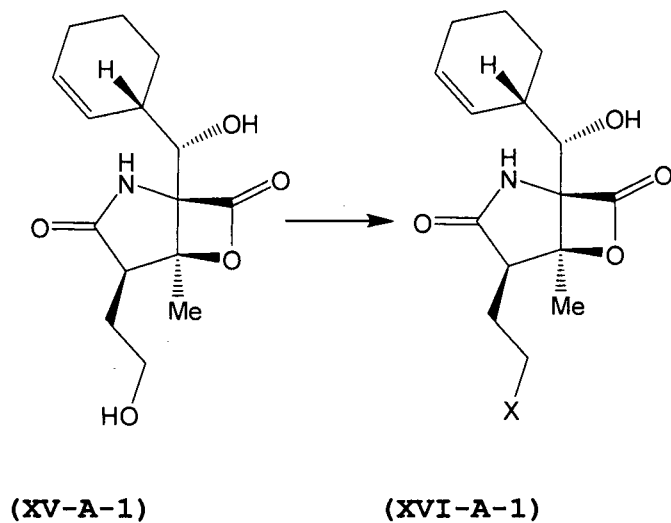
10 Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los
compuestos de las fórmulas (XV) y (XVI) se muestran a
continuación:



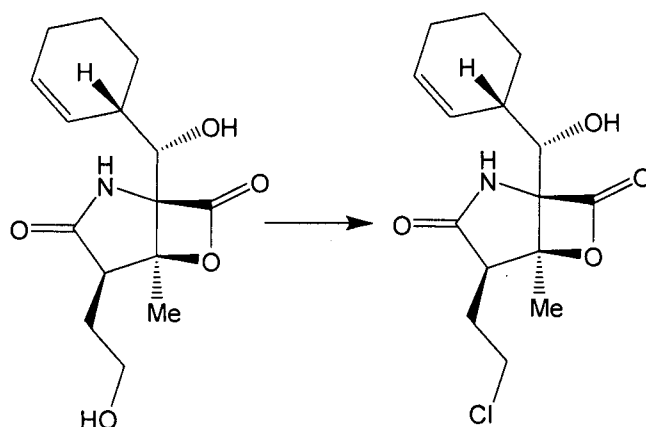
20

25

721



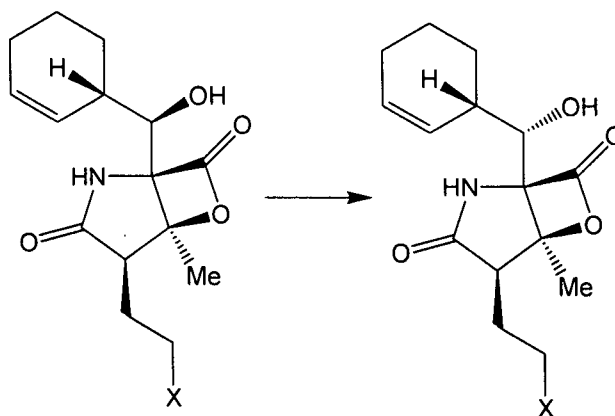
En una modalidad, Salinosporamida A puede sintetizarse al clorar un compuesto de la fórmula (XV).



(XV-A-1)

(XVI-A-1 con X = Cl)

La estereoquímica del grupo hidroxil secundario del compuesto de la fórmula (XVI-A-2) puede invertirse (por ejemplo, por una transformación Mitsunobu) para formar un compuesto de la fórmula (XVI-A-1).

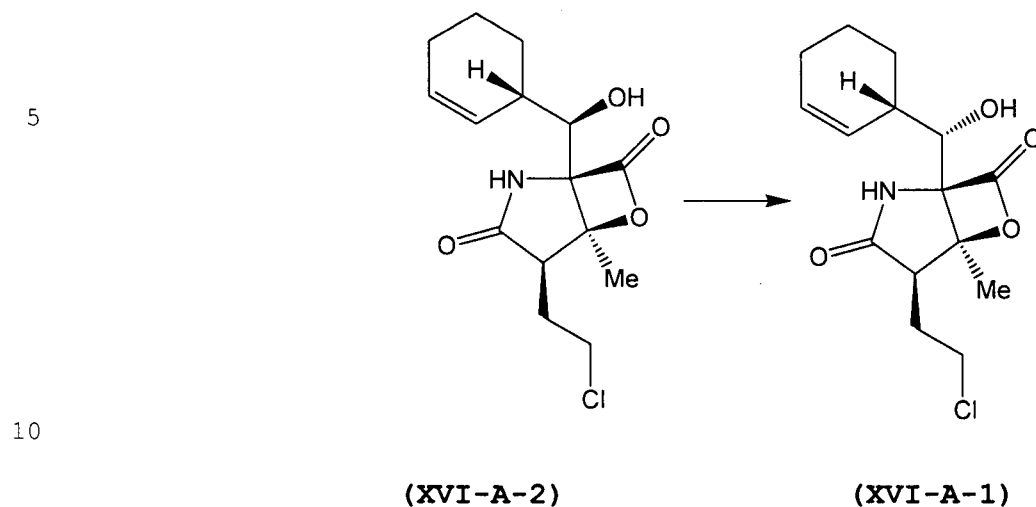


(XVI-A-2)

(XVI-A-1)

En una modalidad, Salinosporamida A puede sintetizarse de un compuesto con la estructura y

estereoquímica de la fórmula (XVI-A-2), en donde X es Cl, como se muestra a continuación:



En forma alterna, la estereoquímica del hidroxilo secundario puede invertirse mediante un proceso de múltiples etapas por ejemplo, al oxidar el hidroxilo secundario a una cetona y después reducir la cetona a un hidroxilo secundario de estereoquímica opuesta, como se muestra en el Esquema 13. En un método, el compuesto de la fórmula (XVI-A-2) puede oxidarse con un agente de oxidación conveniente (por ejemplo, peryodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivo de oxidación Swern, PCC, o PDC) para formar el compuesto de la fórmula (XVIII). Otro compuesto de la fórmula (XVIII) puede entonces reducirse a un compuesto de la fórmula (XVI-A-1) utilizando un reactivo químico conveniente tal como borohidruro de sodio. En algunas modalidades, la reducción puede lograrse mediante transformación enzimática selectiva. En una

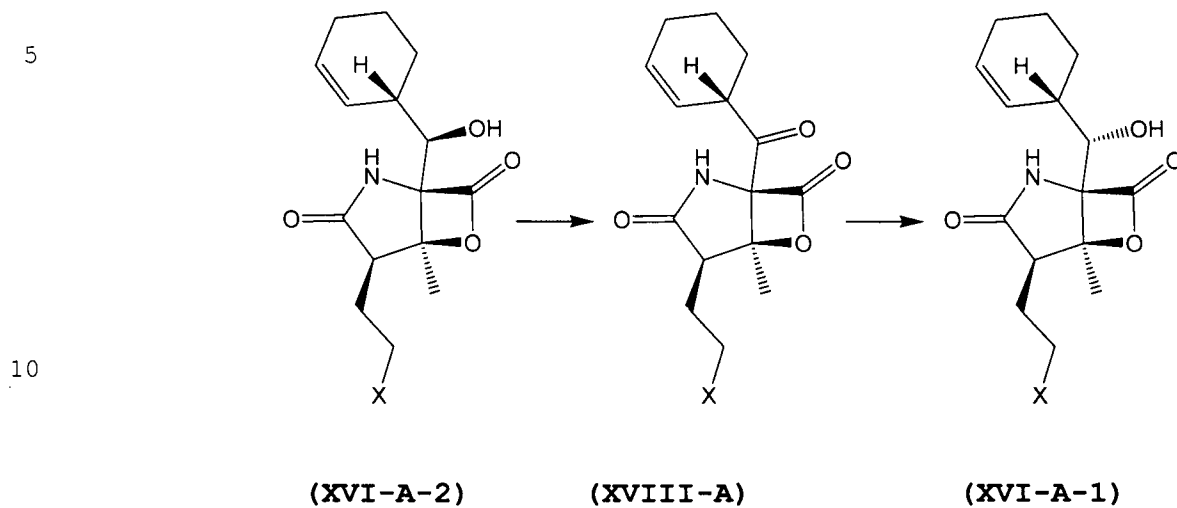
15

20

25

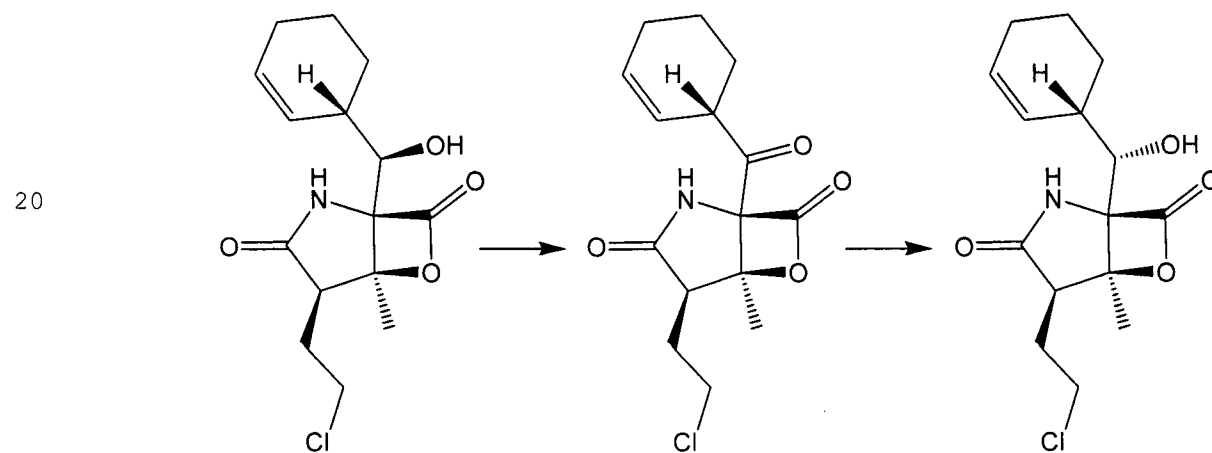
modalidad, la enzima reductora es una cetoreductasa tal como KRED-EXP-C1A y/o KRED-EXP-B1Y.

Esquema 13



En otra modalidad, Salinosporamida A puede sintetizarse a partir de un compuesto con la estructura y estereoquímica de la fórmula (XVI-A-2), en donde X es Cl, como sigue:

15



25

128

(XVI-A-2)

(XVIII-A)

(XVI-A-1)

Aún más, la estereoquímica del hidroxí secundario C-5 puede invertirse en cualquier tiempo después de la adición del grupo ciclohexenilo a un compuesto de la fórmula (XIII). Por ejemplo, la estereoquímica del hidroxí secundario puede invertirse en los compuestos de las fórmulas (XIV), (XV) o (XVII). En una modalidad, la estereoquímica del hidroxí secundario puede invertirse en un proceso de una etapa como aquí se describe (por ejemplo, por una transformación Mitsunobu). La inversión también puede llevarse a cabo en un proceso de múltiples etapas. Métodos para invertir la estereoquímica de C-5 se describen aquí.

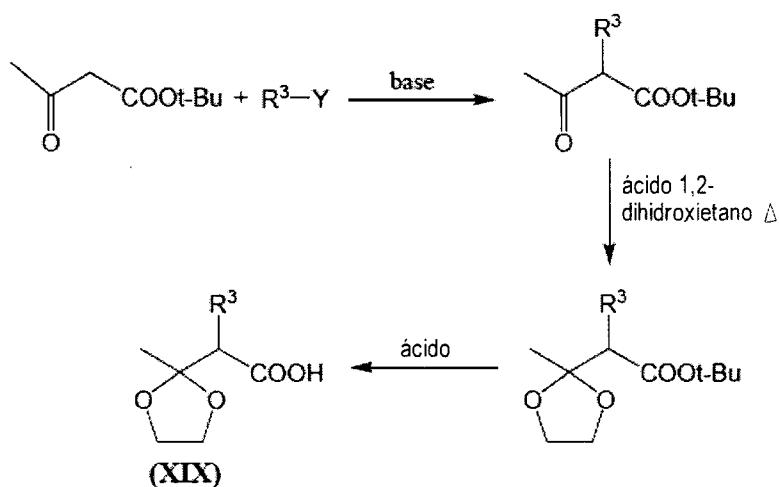
Salinosporamida A y sus análogos adicionales pueden sintetizarse utilizando uno o más de los métodos mostrados en los Esquemas 14-20. En los Esquemas 14-20, R^1 y R^2 pueden ser cualquiera de los sustituyentes descritos previamente aquí.

Esquema 14

20

25

5



10

15

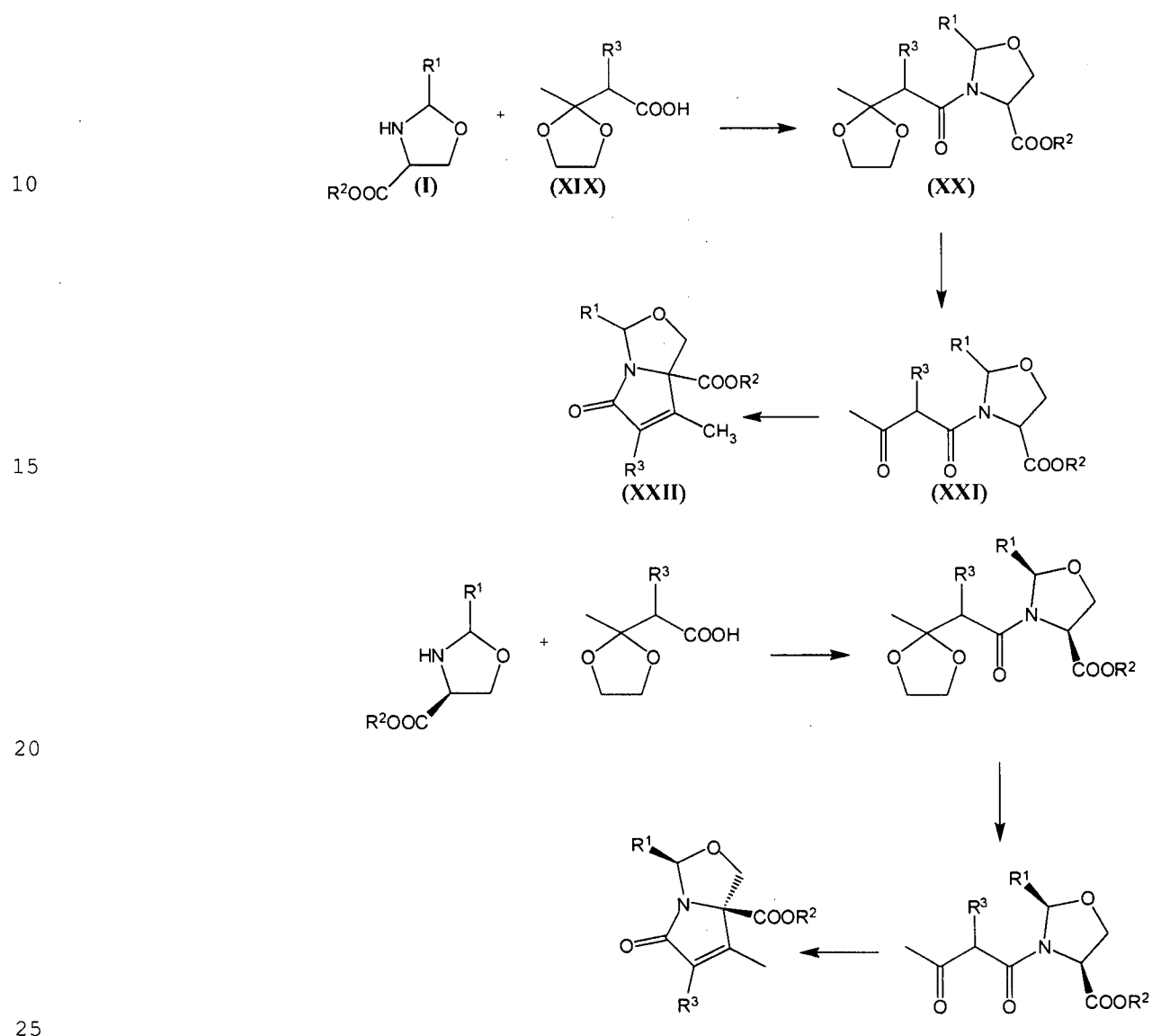
20

25

Como se muestra en el Esquema 14, análogos de un compuesto de la fórmula (II) pueden obtenerse de manera similar a como se muestra en los Esquemas 2-4 al reemplazar alilbromuro con un compuesto que tiene la estructura R^3-Y , en donde Y puede ser un grupo saliente apropiado; y R^3 puede seleccionarse de un C_{1-24} alquilo sin substituir o substituido, un C_{1-24} alquenilo sin substituir o substituido, un C_{1-24} alquinilo sin substituir o substituido, un arilo sin substituir o substituido, un heteroarilo sin substituir o substituido, un C_{3-24} cicloalquilo sin substituir o substituido, un C_{3-24} cicloalquenilo sin substituir o substituido, un C_{3-24} cicloalquinilo sin substituir o substituido, un aril(C_{1-6} alquinilo) sin substituir o substituido y un heteroaril(C_{1-6} alquilo) sin substituir o substituido. En algunas modalidades, R^3 puede ser C_{1-24} alquilo substituido. En una modalidad, el C_{1-24} alquilo

substituido puede estar substituido con un halógeno, triflato, alilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alilsulfonilo, arilsulfonilo y heteroarilsulfonilo. En cuanto al grupo saliente denotado por Y, en algunas modalidades, Y puede ser halógeno o triflato.

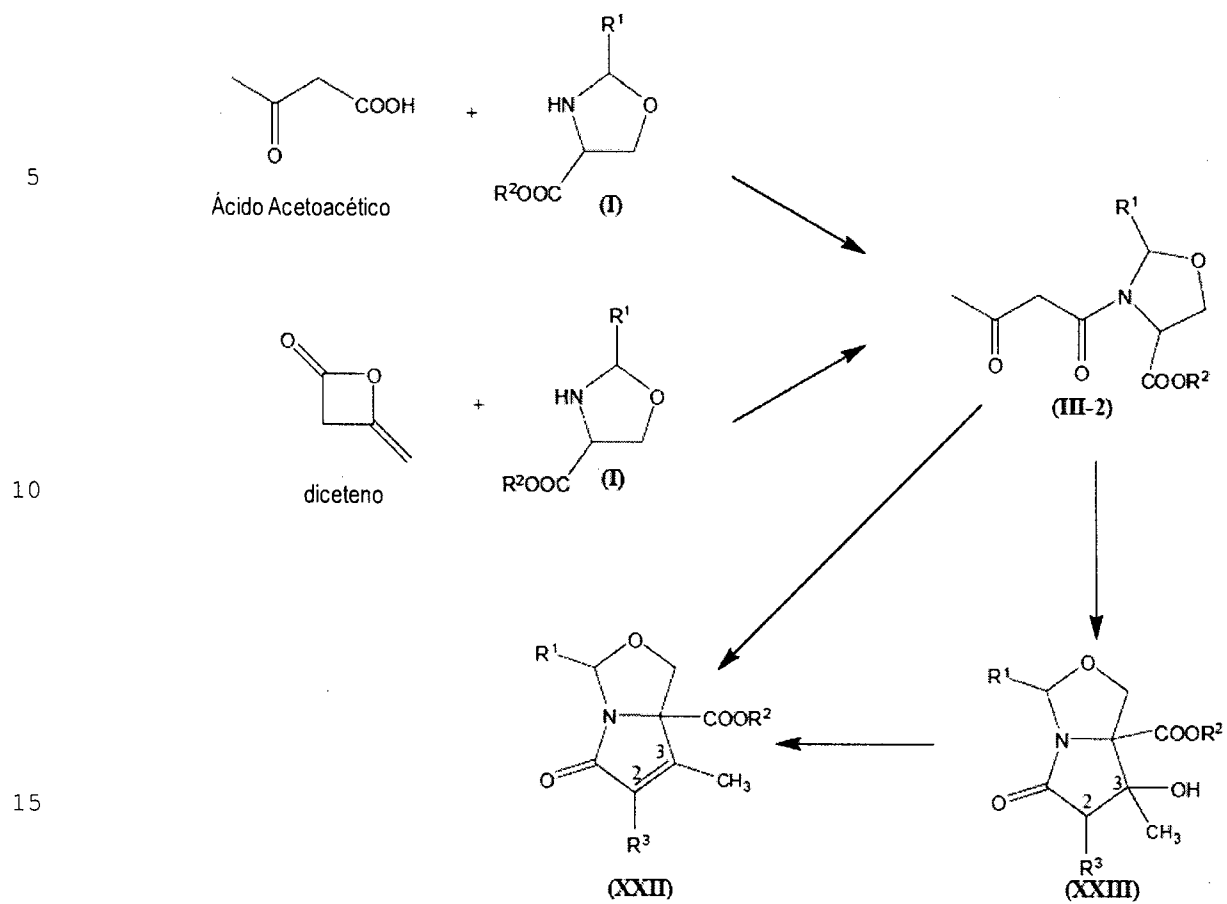
Esquema 15

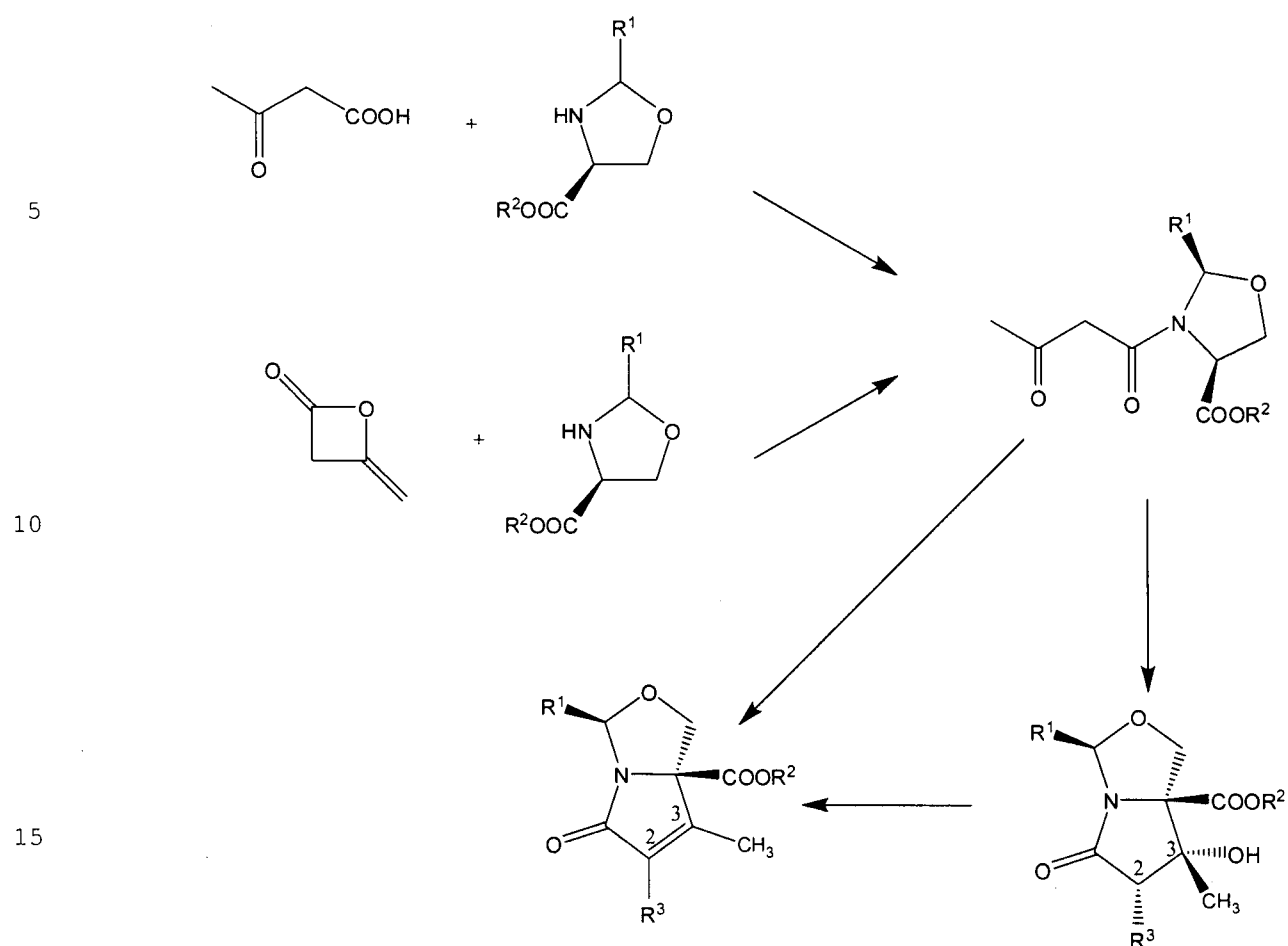


Un compuesto de la fórmula (XIX) puede reaccionarse con un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (XX) utilizando condiciones similares para obtener un compuesto de la fórmula (III-1). El compuesto de la fórmula (XX) puede desprotegerse para formar un compuesto de la fórmula (XXI). Métodos para retirar el grupo protector acetilo se conocen por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo, métodos convenientes se describen aquí, tales como aquellos descritos para obtener un compuesto de la fórmula (IV) a partir de un compuesto de la fórmula (III-1).

Un compuesto de la fórmula (XXII) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (XXI) utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XXI) puede tratarse con una base apropiada para lograr una reacción de condensación aldol intramolecular y en un compuesto de la fórmula (XXII). Ejemplos de la estructura y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (I), (XIX), (XX), (XXI) y (XXII) se muestran en el Esquema 15.

Esquema 16

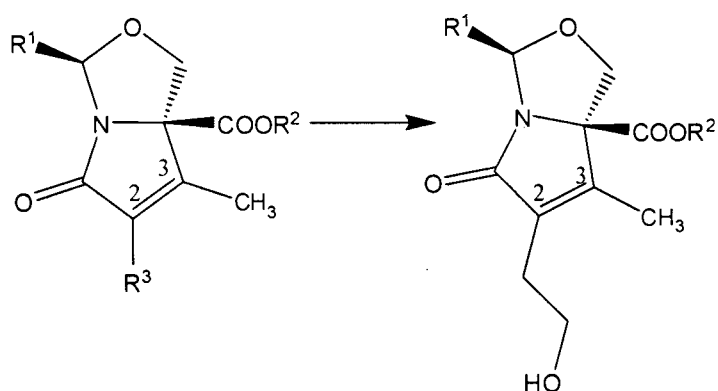
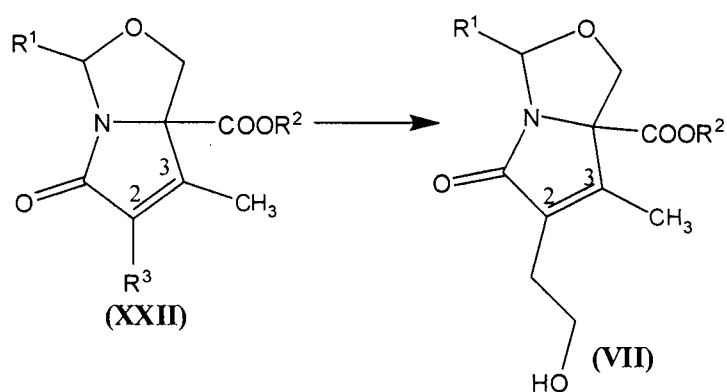




Un compuesto de la fórmula (XXII) también puede obtenerse siguiendo las transformaciones mostradas en el Esquema 16. Utilizando las condiciones anteriormente mencionadas y partiendo con ácido acetoacético y un compuesto de la fórmula (I) o diceteno y un compuesto de la fórmula (I), puede obtenerse un compuesto de la fórmula (III-2). Un compuesto de la fórmula (XXIII) puede obtenerse de un compuesto de la fórmula (III-2) y R^3 -Y mediante una reacción

de alquilación y una reacción aldol intramolecular. Como se discutió previamente, la reacción aldol intramolecular puede inducirse utilizando una base apropiada tales como aquellas descritas aquí con respecto a la síntesis de un compuesto de la fórmula (V). Un compuesto de la fórmula (XXIII) puede entonces convertirse a un compuesto de la fórmula (XXII). Un doble enlace puede formarse entre C-2 y C-3 al deshidratar un compuesto de la fórmula (XXIII) utilizando una base apropiada. Bases apropiadas se conocen por aquellos con destreza en la técnica. Por ejemplo, una base amidina tal como DBU y DBN. En forma alterna, en algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XXII) puede obtenerse al reaccionar un compuesto de la fórmula (III-2), R^3-Y y una base. El compuesto de la fórmula (XXII) puede sintetizarse a partir de los reactivos anteriormente mencionados, en la presencia de una base, mediante una reacción aldol intramolecular y una reacción de alquilación. Como se describió previamente, bromuro de alilo (un reactivo de alquilación), y un compuesto amidina (base) pueden emplearse para obtener un compuesto de la fórmula (XXII) a partir de un compuesto de la fórmula (III-2). También como se muestra en el Esquema 16 están ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (I), (XXII) y (XXIII).

Esquema 17



15

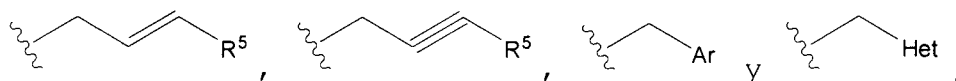
Un compuesto de la fórmula (XXII) puede emplearse para obtener un compuesto de la fórmula (VII). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (VII) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (XXII) mediante una metodología de oxidación/reducción. Por ejemplo, el enlace doble, triple o anillo aromático incluido en un grupo R^3 de un compuesto de la fórmula (XXII) puede oxidarse a un aldehído utilizando un agente de oxidación apropiado (por ejemplo, ozono, tetraóxido de osmio y peryodato de sodio). El aldehído puede reducirse a un

20

25

alcohol para dar un compuesto de la fórmula (VII) utilizando un agente reductor apropiado tal como NaBH_4 , LiAlH_4 o hidruro de diisobutilaluminio (DIBALH). En algunas modalidades, R^3 pueden seleccionarse de uno de los siguientes:

5



en donde Ar puede ser un arilo sin substituir o substituido, Het puede se un heteroarilo sin substituir o substituido; y R^5 denota hidrógeno o cualquiera de los substituyentes citados bajo la definición de substituido. En algunas modalidades, R^5 puede seleccionarse de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo sin substituir o substituido, un C_{1-24} alquenilo sin substituir o substituido, un C_{1-24} alquinilo sin substituir o substituido, un arilo sin substituir o substituido, un heteroarilo sin substituir o substituido, C_{3-24} cicloalquilo sin substituir o substituido, un C_{3-24} cicloalquenilo sin substituir o substituido, un C_{3-24} cicloalquinilo sin substituir o substituido, un aril(C_{1-6} alquilo sin substituir o substituido) y un heteroaril(C_{1-6} alquilo) sin substituir o substituido. En una modalidad, R^5 puede ser hidrógeno. En algunas modalidades, R^3 puede se un C_{1-24} alquilo substituido. En una modalidad, el C_{1-24} alquilo substituido puede estar substituido con un halógeno, triflato, alilsulfonilo, arilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, alilsulfoniloxi, arilsulfoniloxi y heteroarilsulfoniloxi. El compuesto de la

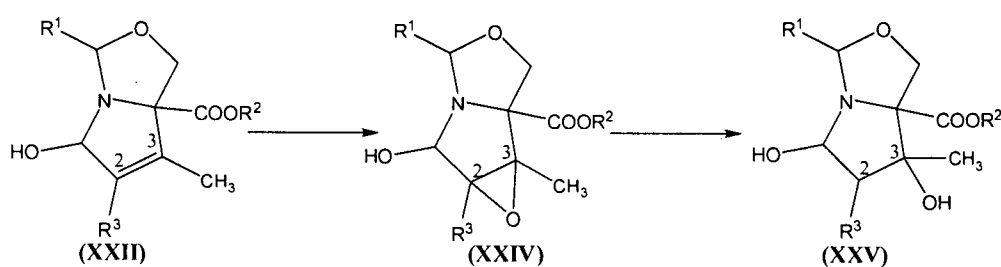
25

fórmula (VII) obtenido de un compuesto de la fórmula (XXII) puede ampliarse para sintetizar compuestos de las fórmulas (VIII), (IX), (X-1), (X-2), (X-3), (XI-1), (XI-2), (XI-3), (XII-1), (XII-2), (XII-3), (XIII-1), (XIII-2), (XIII-3), (XIV-1), (XIV-2), (XIV-3), (XVII), (XVIII), (XV) y (XVI) utilizando las metodologías aquí descritas, tales como aquellas descritas con respecto a los Esquemas 8, 9, 10, 11, 12 y 13.

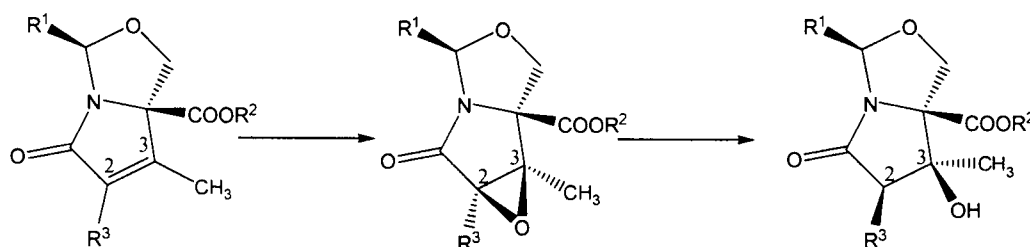
Esquema 18

10

15



20



25

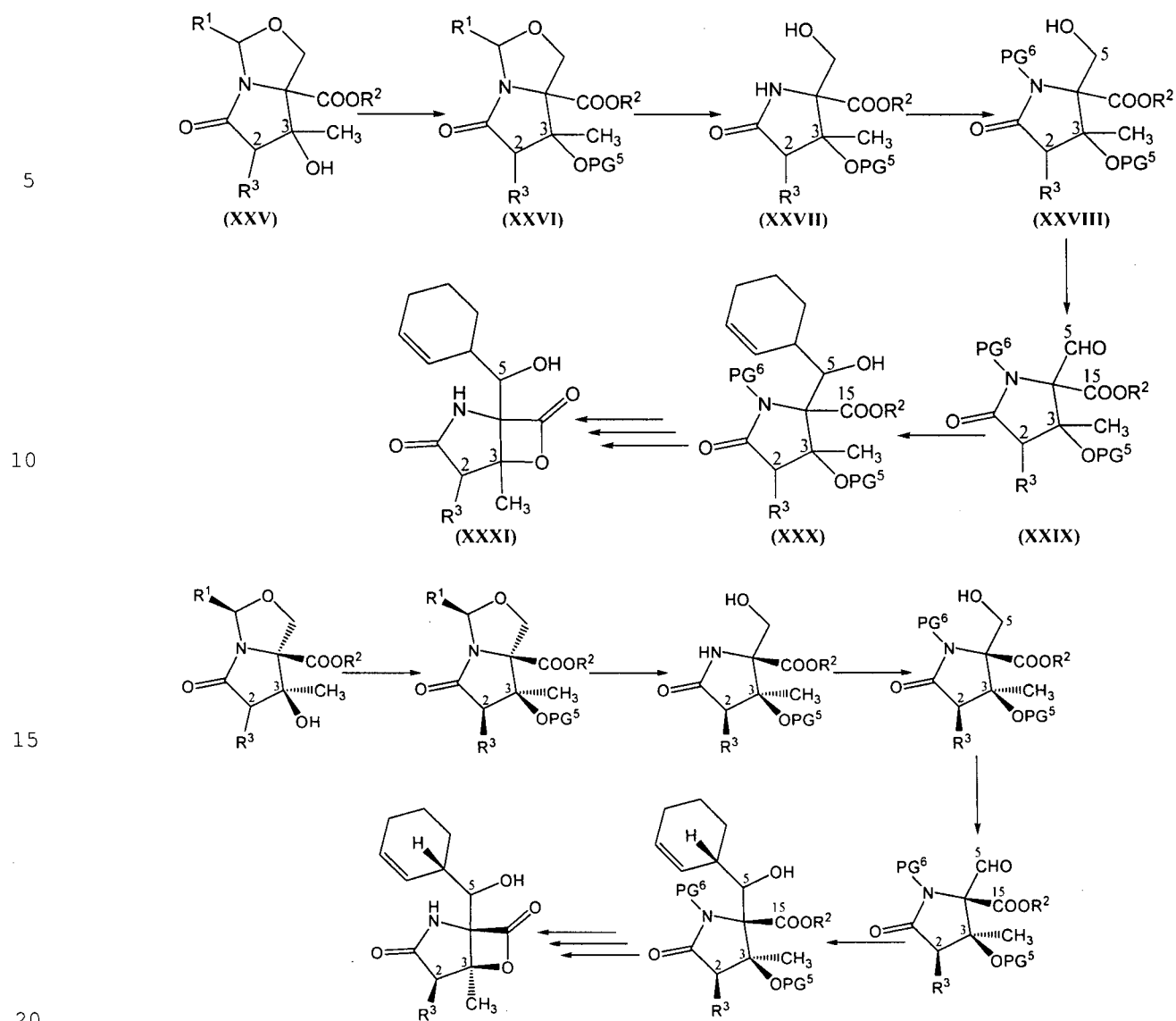
Un compuesto de la fórmula (XXII) también puede emplearse para formar un compuesto de la fórmula (XXIV). El époxido del compuesto de la fórmula (XXIV) puede sintetizarse

en una forma similar al epóxido de la fórmula (VIII). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XXII) puede oxidarse para formar un epóxido que incluye C-2 y C-3. En una modalidad, la formación del epóxido establece un (R)-
5 estereocentro en C-2 y un (R)-estereocentro en C-3. La formación del epóxido estereo específicamente puede facilitar para establecer la estereoquímica en el compuesto final. El anillo epóxido de un compuesto de la fórmula (XXIV) puede romperse utilizando uno o más reactivos convenientes, tales
10 como un agente reductor. En una modalidad, la ruptura de los epóxidos establece un (R)-estereocentro en C-2 y un (S)-estereocentro en C-3. Al establecer la quiralidad deseada en C-2 y C-3, pueden requerirse etapas adicionales para generar la estereoquímica deseada y C-2 y/o C-3 pueden evitarse.
15 Ejemplos de las estructuras y estereoquímicas de los compuestos de las fórmulas (XXII), (XXIV) y (XXV) también se muestran en el Esquema 18.

Esquema 19

20

25



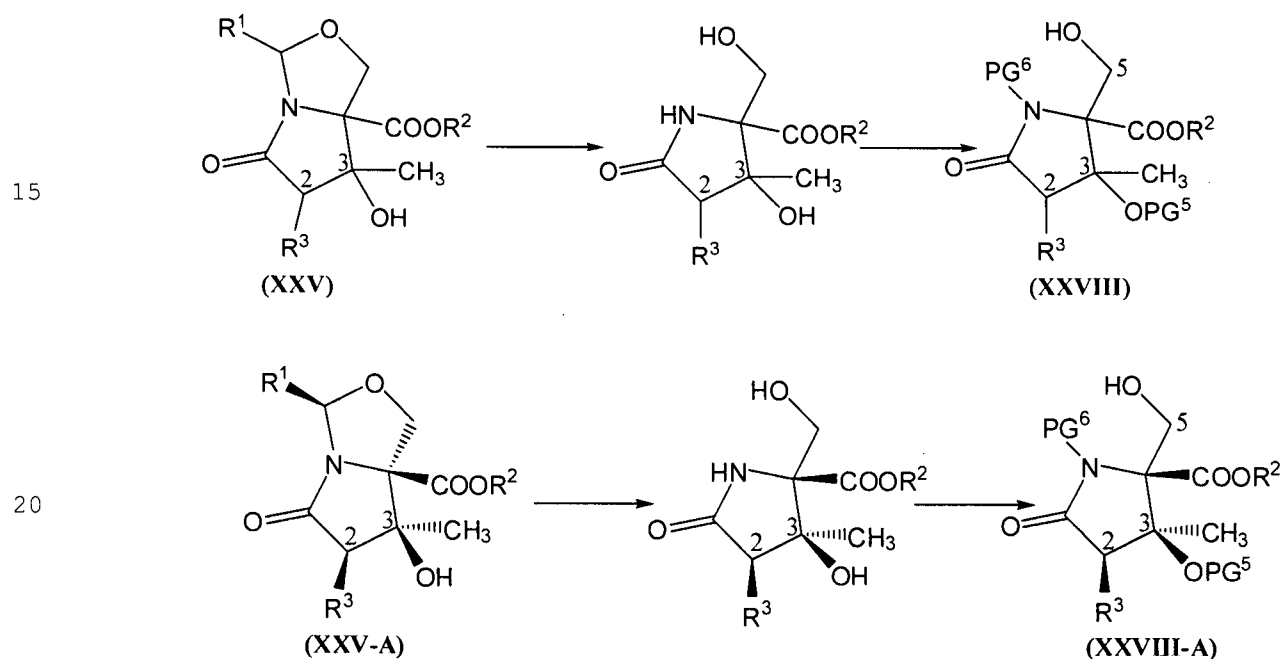
Como se muestra en el Esquema 19, el hidroxilo terciario de un compuesto de la fórmula (XXV) puede protegerse con una porción de grupo protector, PG^5 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI). Ejemplos de grupos protectores que pueden utilizarse incluyen pero no están

limitados a los siguientes: arilcarbonilos substituidos o sin substituir (por ejemplo, benzoilo); alquilcarbonilos substituidos o sin substituir (por ejemplo acetilo); arilalquilcarbonilos substituidos o sin substituir; 5 alcoxycarbonilos substituidos o sin substituir; ariloxycarbonilos substituidos o sin substituir; metil éter substituido (por ejemplo metoximetil); etil éter substituido; substituido o bencilo substituido (por ejemplo bencilo, 4-metoxibencilo); éter tetrahidropiraniilo; éteres sililo (por ejemplo, trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, 10 t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo); ésteres, carbonatos (por ejemplo metoximetilcarbonato); y sulfonatos (por ejemplo mesilato, tosilato).

El aminaal de un compuesto de la fórmula (XXVI) 15 puede romperse utilizando un ácido para formar un compuesto de la fórmula (XXVII). Ejemplos de ácidos convenientes incluyen pero no están limitados a, ácido triflico, HCl, PTSA, PPTS, TFA y/o ácido canfor sulfonico. Como se discute aquí, el nitrógeno lactama puede protegerse con un grupo 20 protector, PG⁶ para formar un compuesto de la fórmula (XXVIII). Ejemplos de grupos protectores convenientes se describen aquí. En algunas modalidades, PG⁶ puede ser un bencilo, un bencilo substituido, un sililo o un metoximetilo. En una modalidad, el nitrógeno lactama se protege de manera 25 tal que el anillo 2-ciclohexenilo se agrega a C-5 para formar

un (*S*)-estereocentro. Como se discutió previamente, la protección del nitrógeno lactama también puede ayudar a establecer un (*S*)-estereocentro en C-6. En forma alterna, el grupo hidroxilo terciario en C-3 puede protegerse después de rompimiento del amina. Por ejemplo, el grupo hidroxilo terciario permanecer sin proteger y el amina puede romperse como se describe aquí. Después de romper el amina, un grupo protector conveniente, tales como aquellos aquí descritos, puede emplearse para proteger el grupo hidroxilo terciario en C-3 y formar un compuesto de la fórmula (XXVIII).

Esquema 19a



El alcohol primario en C-5 puede oxidarse para formar un compuesto de la fórmula (XXIX). Una lista no

limitante de agentes oxidantes incluyen peryodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, residuo de oxidación Swern, PCC, o PDC. Un anillo ciclohexenilo puede agregarse a la posición C-5 de un compuesto de la fórmula (XXIX) para formar un compuesto de la
5 fórmula (XXX). Métodos para agregar el anillo ciclohexenilo se conocen por aquellos con destreza en la técnica. En algunas modalidades, el anillo ciclohexenilo puede agregarse mediante una reacción de alquilación. En una modalidad, la reacción de alquilación utiliza una porción órgano metálica.
10 Porciones órgano metálicas convenientes se describen aquí. En una modalidad, la porción órgano metálica puede ser un compuesto de órgano magnesio.

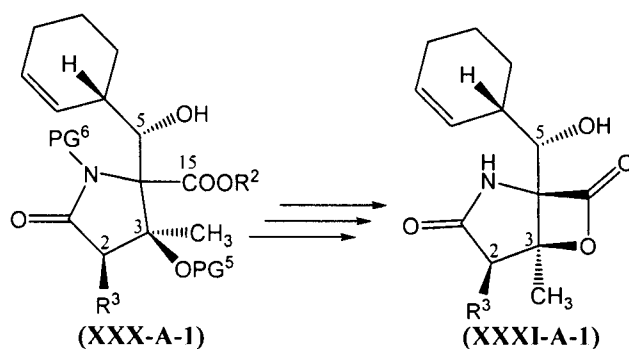
Los grupos protectores, de estar presentes, pueden retirarse utilizando métodos conocidos por aquellos con
15 destreza en la técnica, y un anillo heterocíclico de 4 miembros puede formarse utilizando metodologías convenientes para dar un compuesto de la fórmula (XXXI). Como un ejemplo, la beta-lactona puede formarse utilizando una base apropiada (por ejemplo, BOPCl/piridina, trietilamina) para inducir la
20 lactonización. En una modalidad, el éter C-15 primero puede transformarse a un ácido carboxílico, un ácido activado (por ejemplo, haluro de ácido), o un éster activado (por ejemplo, p-nitrofenil éster, pentafluorofenil éster, pentafluoroetil éster, trifluoroetil éster, tricloroetil éster, un tioéster,
25 etc.) antes de tratarse con un reactivo apropiado, para

inducir la reacción de lactonización. En una modalidad, el ácido carboxílico C-15 puede tratarse con una base apropiada para afectar la reacción de lactonización. También en el Esquema 19 se muestran ejemplos de estructuras y estereoquímicas de compuestos de las fórmulas (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII), (XXIX), (XXX) y (XXXI). Ejemplos adicionales de estructuras y estereoquímicas de compuestos (XXX) y (XXXI) se muestran a continuación en el Esquema 20.

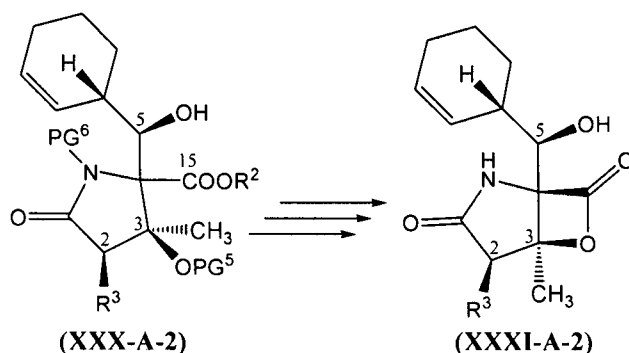
Si no está protegido el hidroxilo terciario un compuesto de la fórmula (XXXI) todavía puede obtenerse utilizando las condiciones y reactivos descritos anteriormente. Igualmente, si el nitrógeno lactama no está protegido, las condiciones y reactivos descritos anteriormente también pueden ampliarse para obtener un compuesto de la fórmula (XXXI). La eliminación de PG⁵ y PG⁶ puede ocurrir en cualquier punto conveniente en la síntesis de un compuesto de la fórmula (XXXI). Por ejemplo, el grupo protector nitrógeno lactama puede retirarse en cualquier tiempo después de la adición del anillo ciclohexenilo. Similarmente, el grupo protector hidroxilo terciario, PG⁶, puede retirarse en cualquier tiempo antes de la formación del anillo heterocíclico de 4 miembros.

Esquema 20

5



10



15

Si C-5 es un (*R*)-estereocentro, el estereocentro puede invertirse a un (*S*)-estereocentro utilizando un método aquí descrito. Por ejemplo, la quiralidad de C-5 puede invertirse utilizando un proceso de una etapa o múltiples etapas tales como aquellos aquí descritos.

20

En lugar de agregar 2-ciclohexenilo, diversos substituyentes pueden utilizarse para formar análogos de Salinosporamida A. Como se muestra en el Esquema 21, R⁶ pueden agregarse a un compuesto de la fórmula (XIII-1), (XIII-2), (XIII-3) o (XXIX-1), en donde R⁶ puede seleccionarse de un C₁-C₂₄ alquilo sin substituir o

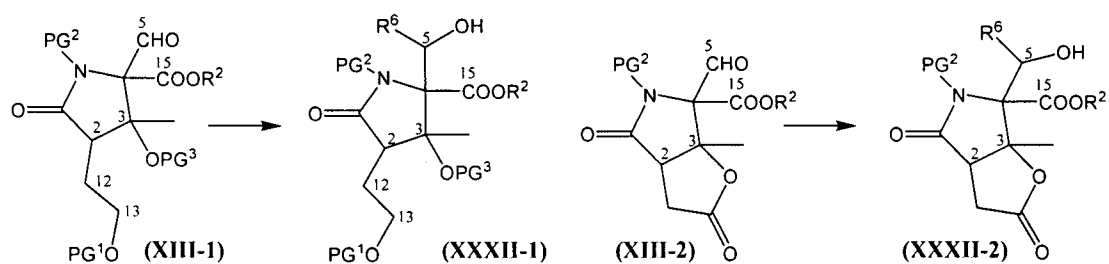
25

substituido, un C₂-C₂₄ alquenilo sin substituir o substituido,
 un C₂-C₂₄ alquinilo sin substituir o substituido, un C₃-C₂₄
 cicloalquilo sin substituir o substituido, un C₃-C₂₄
 cicloalquenilo sin substituir o substituido, un C₃-C₂₄
 5 cicloalquinilo sin substituir o substituido, un heterociclilo
 sin substituir o substituido, un arilo sin substituir o
 substituido, un heteroarilo sin substituir o substituido, un
 aril(C₁₋₆ alquilo), un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) sin substituir
 o substituido, un C₃-C₂₄ cicloalquil(C₁₋₆ alquilo) sin
 10 substituir o substituido y un heterociclilo(C₁₋₆ alquilo) sin
 substituir o substituido; y en donde R³, R², PG¹, PG², PG³,
 PG⁴, PG⁵ y PG⁶ se han definido previamente aquí. En algunas
 modalidades, R⁶ puede seleccionarse de un C₁-C₁₂ alquilo sin
 substituir o substituido, un C₂-C₁₂ alquenilo sin substituir o
 15 substituido, un C₂-C₁₂ alquinilo sin substituir o substituido,
 un C₃-C₁₂ cicloalquilo sin substituir o substituido, un C₃-C₁₂
 cicloalquenilo sin substituir o substituido, un C₃-C₁₂
 cicloalquinilo sin substituir o substituido, un heterociclilo
 sin substituir o substituido, un arilo sin substituir o
 20 substituido, un heteroarilo sin substituir o substituido, un
 aril(C₁₋₆ alquilo) sin substituir o substituido, heteroaril(C₁₋₆
 alquilo) sin substituir o substituido, un C₃-C₁₂
 cicloalquilo (C₁₋₆ alquilo) sin substituir o substituido y un
 heterocicli(C₁₋₆ alquilo) sin substituir o substituido. En
 25 una modalidad, R⁶ puede ser un C₁₋₂₄ alquilo. En una

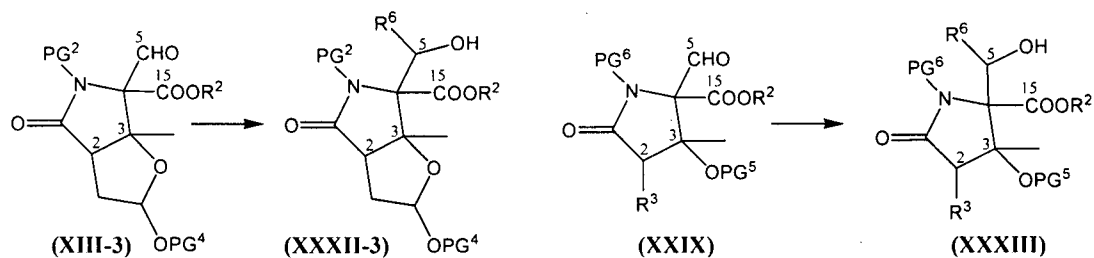
modalidad, el C₁₋₂₄ alquilo puede ser isopropilo. Ejemplos de las estructuras y estereoquímicas de los compuestos de las fórmulas (XIII-1), (XIII-2), (XIII-3) y (XXIX-1), y sus productos respectivos después de adición de R⁶, los compuestos de las fórmulas (XXXII-1), (XXXII-2), (XXXII-3) y (XXXIII), respectivamente, también se ilustran en el Esquema 21.

Esquema 21

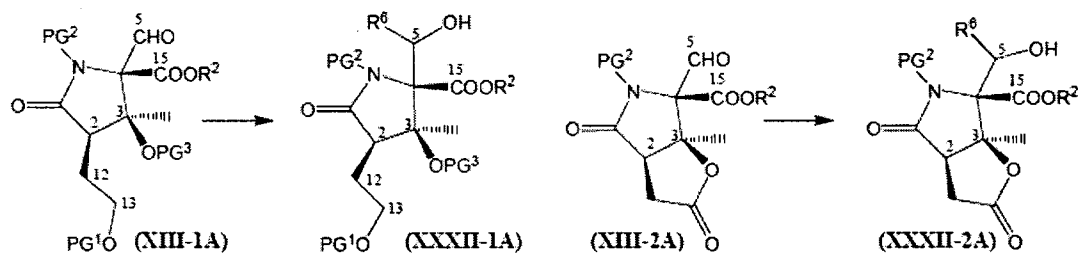
10



15

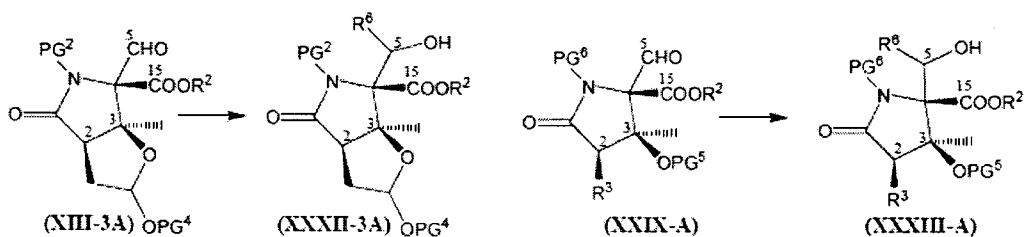


20



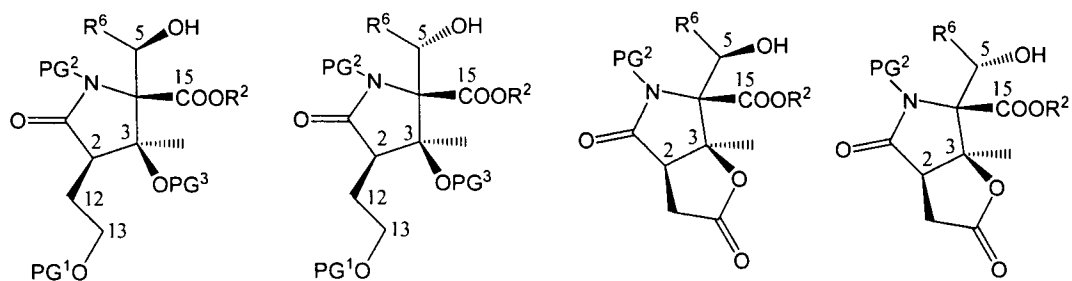
25

5

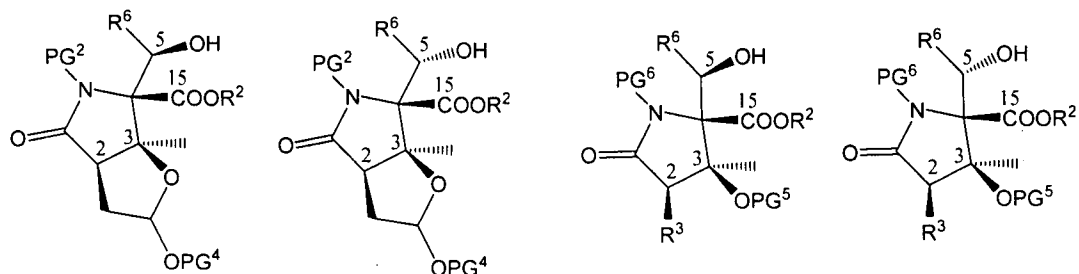


Ejemplos adicionales de las estructura y estereoquímicas de los compuestos de las fórmulas (XXXII-1), (XXXII-2), (XXXII-3) y (XXXIII) se ilustran a continuación.

10



15



20

Una variedad de los métodos se conocen por aquellos con destreza en la técnica para agregar una porción R⁶ a compuestos de las fórmulas (XIII-1), (XIII-2), (XIII-3) y (XXIX-1). En algunas modalidades, R⁶ pueden agregarse utilizando una porción órgano metálica tales como aquellas

25

descritas aquí. Una lista no limitante de porciones órgano metálicas convenientes incluye compuestos de órgano litio, compuestos de órgano estaño, compuestos órgano cupratos, compuestos de órgano zinc y compuestos de órgano paladio, carbonilos metálicos c, metallocenos, complejo carbina y órgano metaloides (por ejemplo, órgano boranea y órgano silanos). En algunas modalidades, la porción órgano metálica puede seleccionarse de R^6-MgR^7 , R^6-ZnR^7 , R^6-Li , $(R^6)_s-B(R^7)_{3-s}$, y $(R^6)_t-Sn(R^7)_{4-t}$; en donde R^7 puede seleccionarse de halógeno, o variantes substituidas o sin substituir de los siguientes: alquilo, alqueno, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, isopinocampenilo, hidroxilo, alcoxi y carbonilalcoxi, en donde si más de un R^7 está presente, los grupos R^7 pueden unirse opcionalmente Para formar un cicloalquilo opcionalmente substituido (por ejemplo, 9-BBN), cicloalqueno opcionalmente substituido, heteroarilo opcionalmente substituido o anillo heteroalqueno opcionalmente substituido; s puede ser un entero de 1 a 3; y t puede ser un entero de 1 a 4.

Después de agregar R^6 , los compuestos de las fórmulas (XXXII-1), (XXXII-2), (XXXII-3) y (XXXIII) pueden emplearse para formar análogos de Salinosporamida A mediante las metodologías discutidas con respecto a los Esquemas 9, 10, 11, 12, 13 y 19. Por ejemplo, cualesquiera grupos protectores en los compuestos de las fórmulas (XXXII-1),

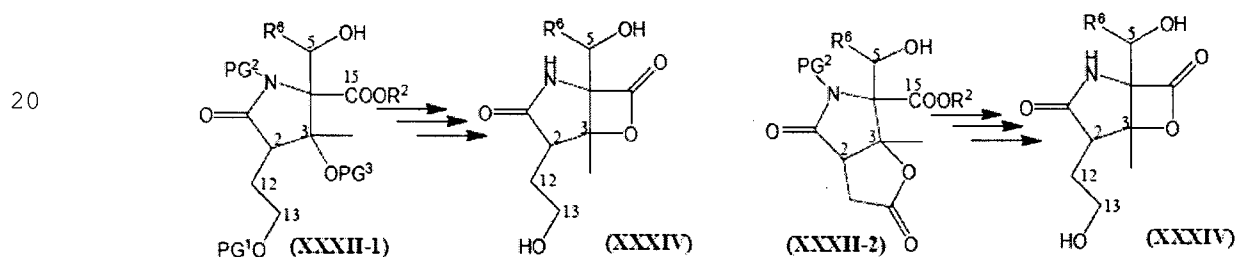
(XXXII-2), (XXXII-3) y (XXXIII) pueden retirarse en cualquier orden conveniente, y un anillo heterocíclico de 4-miembros puede formarse utilizando métodos conocidos por aquellos con destreza en la técnica, incluyendo aquellos descritos aquí.

5 Los compuestos resultantes tales como compuestos de las fórmulas (XXXIV) y (XXXV) pueden tener las estructuras y estereoquímica mostradas en el Esquema 22. Si se desea o requiere, la quiralidad de C-5 puede invertirse utilizando uno o más métodos aquí descritos. Como se discutió

10 previamente, cualesquiera grupos protectores presentes en los compuestos de las fórmulas (XIII-1), (XIII-2), (XIII-3) y (XXIX-1) pueden retirarse en cualquier momento. Adicionalmente, la estereoquímica del hidroxilo secundario C-5

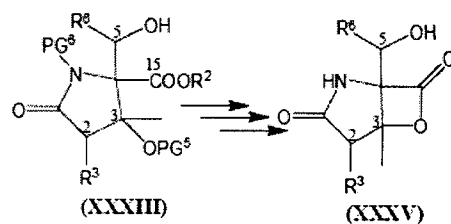
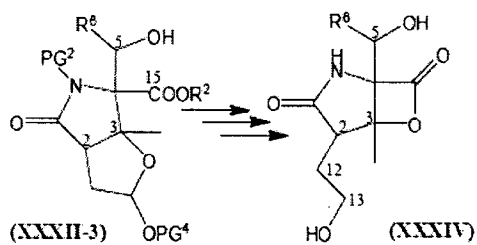
15 del grupo R^6 a los compuestos de las fórmulas (XIII-1), (XIII-2), (XIII-3) y (XXIX-1).

Esquema 22

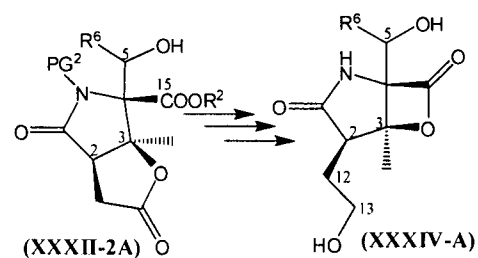
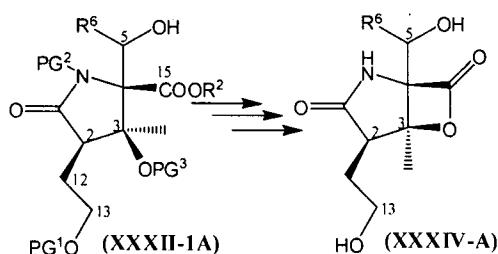


25

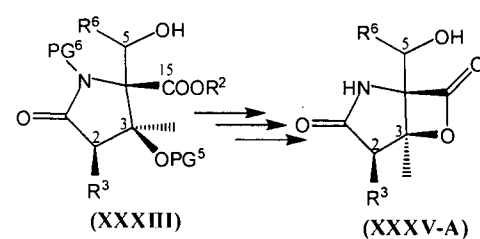
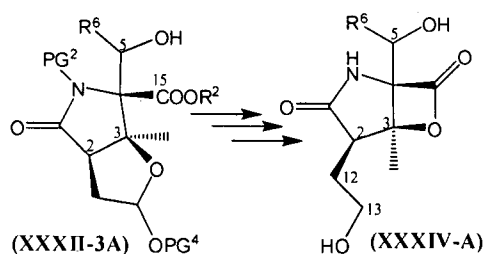
5



10

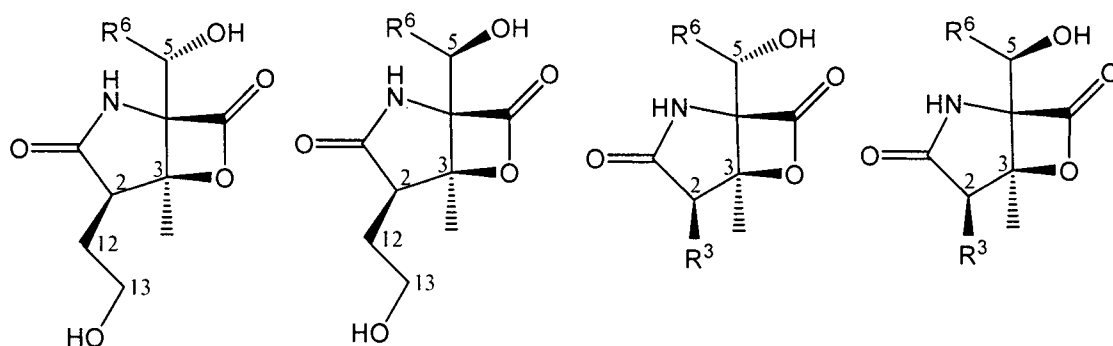


15



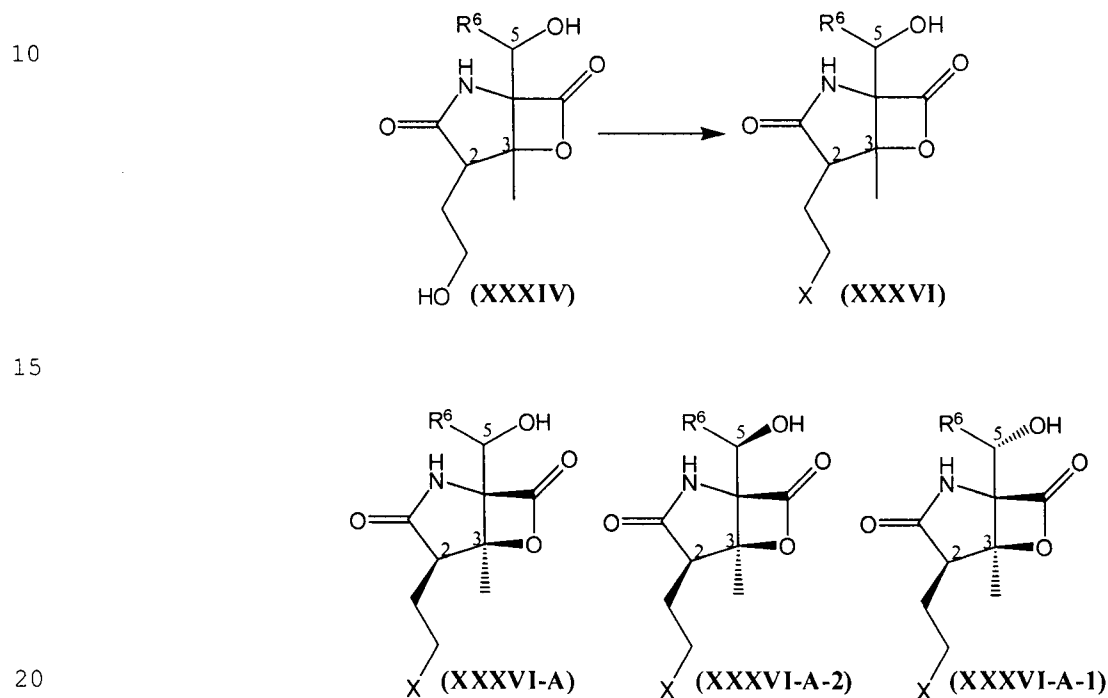
20

Ejemplos adicionales de la estructura y estereoquímicas de los compuestos de las fórmulas (XXXIV) y (XXXV) se ilustran a continuación.



Como se muestra en el Esquema 23, análogos adicionales de Salinsporamida A pueden obtenerse al reemplazar el grupo hidroxilo conectado a C-13. Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXXIV) y (XXXVI), en donde R^6 y X se han definido previamente aquí, se muestran a continuación.

Esquema 23

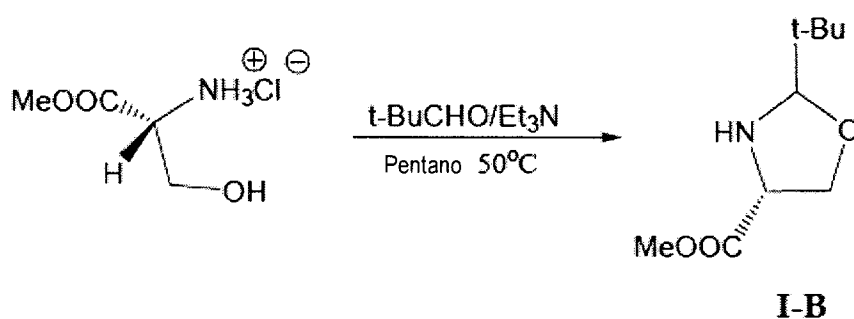


Información adicional respecto a las condiciones y reactivos que pueden emplearse se describen en la patente de los E.U.A. No. 7,183,417, otorgada en febrero 27, 2007; en las solicitudes de patentes de los E.U.A. Nos. de Serie 11/697,689, presentada en abril 6, 2007, y 11/434,698, presentada en mayo 16, 2006; solicitud de patentes internacional No. PCT/US2005/012113, presentada en abril 11, 2005 y los siguientes artículos: Margalef et al. *Tetrahedron* (2008) **64**(34) 7896-7901 and Takahashi et al., *Angew. Chemie, Int. Ed.* (2008) **47**, 1-4.

EJEMPLOS

Se describen modalidades con mayor detalle en los siguientes ejemplos, que de ninguna manera se pretende limiten el alcance de las reivindicaciones.

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE (I-B) ($R^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $R^2 = \text{METILO}$)

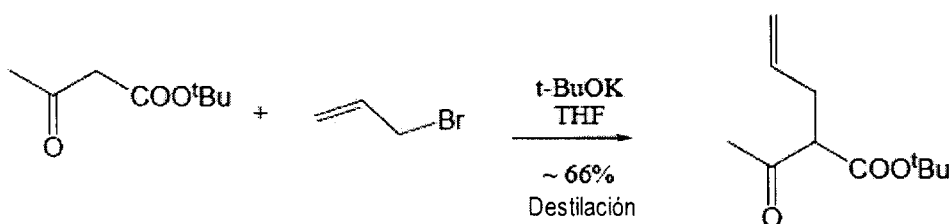
A una suspensión de hidrocloreuro (R)-serina metiléster (25 g, 160.67 mmoles) en pentano (800 mL) a

temperatura ambiente se agregan t-butil aldehído (20.73 g, 241 mmoles) y Et₃N (17.85 g, 176.74 mmoles). La mezcla de reacción se somete a reflujo por 15 horas a 50 grados C utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción
 5 resultante se enfría a temperatura ambiente, filtra a través de celite, y la torta de celite se lava con pentano (2 X 40 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión reducida y seca al vacío para dar el producto, **I-B** (24.5 g, 131 mmoles, 81.5% de rendimiento) como un aceite claro, que
 10 puede emplearse sin mayor purificación. El compuesto **I-B** se caracteriza por ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz). Ver Figura 7.

EJEMPLO 2

SÍNTESIS DEL PRECURSOR ÉSTER DEL COMPUESTO (II)

15



20 Método A

A una solución de t-butilacetoacetato (30 g, 0.19 mol) en THF seco (800 mL) a 0 grados C se agrega t-BuOK (23.41 g, 95% p/p, 0.21 mol) y la solución se agita por aproximadamente 15 minutos. Bromuro de alilo (18.39 g, 0.152
 25 mol) se agrega y la solución se agita a 0 grados C por 15

minutos adicionales. La mezcla de reacción después se deja que caliente a temperatura ambiente y agite por aproximadamente 5 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción anterior después se enfría a 0 grados C, neutraliza con H_2O (300 mL), y extrae con EtOAc (3 X 200 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en gel de sílice (5 cm DI (ID) X 45 cm) utilizando un gradiente de solventes de 100% hexanos (1.5 L) a 1.5% EtOAc/hexanos (3 L) a 2.5% EtOAc/hexanos (1 L) a 4% EtOAc/hexanos (700 mL) para dar por resultado el producto puro (14.5 g, 0.073 mol, 38.5% de rendimiento). En forma alterna, el producto crudo se purifica por destilación fraccional (130 grados C en baño de aceite, 90-95 grados C p.e.) con alto vacío (12 mm Hg) para dar el producto, el precursor éster del compuesto **II** (66% rendimiento).

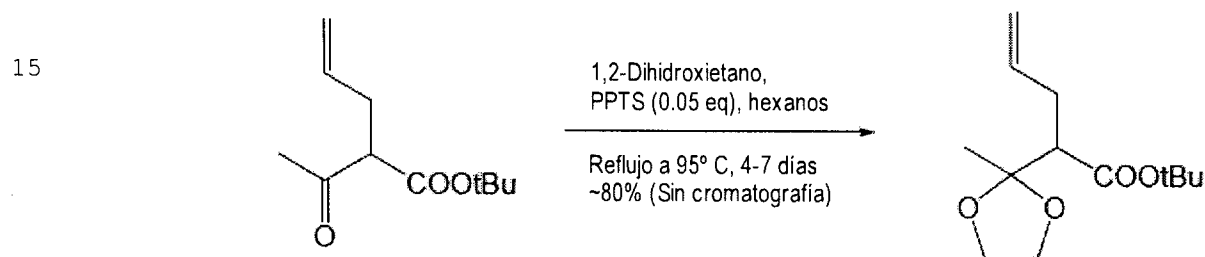
Método B

A una solución de t-BuOK (50 g, 95% p/p, 0.42 mol) en THF seco (1.5 L) a 0 grados C se agrega t-butilacetoacetato (65 g, 0.41 mol) y la solución se agita por aproximadamente 15 minutos bajo una atmósfera de N_2 . Bromuro de alilo (47g, 0.39 mol) se agrega lentamente y la solución se agita a 0 grados C por aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente y agita por 15 horas adicionales. La mezcla de

reacción después se neutraliza con H₂O (1L) a 0 grados C y extrae con EtOAc (3 X 0.5 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por destilación fraccional (130 grados C
 5 baño de aceite, 90-95 grados C p.e.) con alto vacío (12 mm Hg) para dar el producto, el precursor éster del compuesto **II** (54 g, 0.27 mol, 66% rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) (δ): 5.68 (m, 1H), 5.03 (br dd, J=1, 17 Hz, 1H), 4.97 (br dd, J= 1, 10 Hz, 1H), 3.35 (t, J= 7.5 1H), 2.48 (br t, J=7.0,
 10 2H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). Ver Figura 8.

EJEMPLO 3

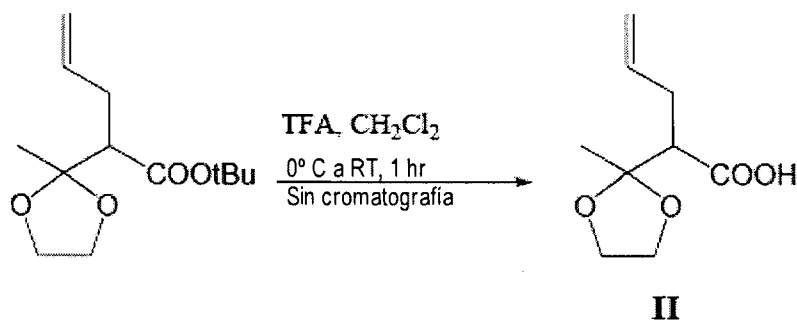
SÍNTESIS DEL PRECURSOR ÉSTER PROTEGIDO DEL COMPUESTO (II)



A una solución del precursor éster (45 g, 0.23 mol)
 20 en hexanos (1.6 L) se agregan etilen glicol (70.5 g, 1.15 moles) y PPTS (2.85 g, 0.011 mol). La mezcla de reacción se somete a reflujo a 95 grados C utilizando el aparato Dean-Stark por 6 días (Nota: 28.5 g, 0.46 mol de etilen glicol se agrega a la mezcla de reacción cada dos días para mantener su
 25 concentración), después se enfría a temperatura ambiente. La

mezcla de reacción después se neutraliza con 800 μ L de Et_3N y diluye con H_2O (500 mL). La capa orgánica se separa, seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida para dar el producto, el precursor éster protegido del compuesto **II** (44 g, 0.18 mmol, 80% rendimiento), que puede emplearse para la siguiente etapa sin purificación. ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (δ): 5.72 (m, 1H), 5.06 (dd, $J=1, 17$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=10$ Hz, 1H), 3.94 (m, 4H), 2.60 (dd, $J=3.6, 11.5$ Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.38 (s, 3H). Ver Figura 9.

EJEMPLO 4

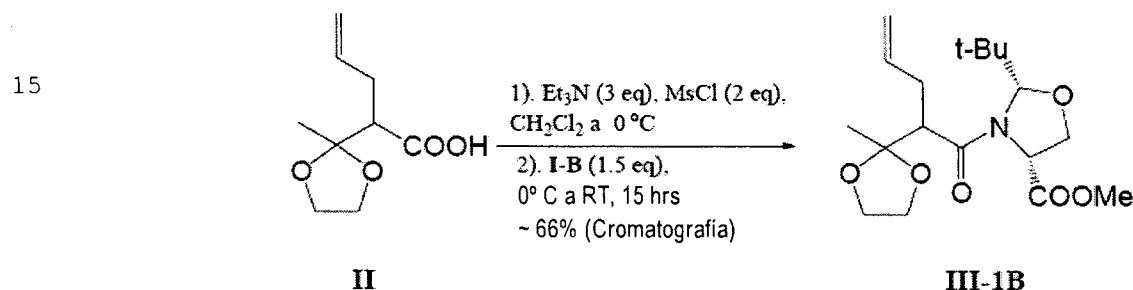
SÍNTESIS DEL COMPUESTO (II)

A una solución del precursor éster protegido (28 g, 0.115 mol) en CH_2Cl_2 (28 mL) a 0 grados C se agrega ácido trifluoroacético (neto TFA, 56 mL, 0.727 mol) y la solución se agita por aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción después se deja que caliente a temperatura ambiente y agite por una hora. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (400 mL) y extrae con agua enfriada con hielo (3 X 300 mL). La

by

capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , concentra bajo presión reducida y seca con alto vacío por aproximadamente una hora (para retirar el TFA residual) para dar por resultado el producto, compuesto **II** (15.5 g, 0.083 mol, 72% rendimiento) como un aceite amarillo claro, que puede emplearse para la siguiente etapa sin purificación. El compuesto **II** se caracteriza por ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz): ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (δ): 5.77 (m, 1H), 5.10 (br dd, $J=1, 17$ Hz, 1H), 5.02 (br d, $J=10$ Hz, 1H), 4.00 (m, 4H), 2.76 (dd, $J=3.8, 11.0$ Hz, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.41 (s, 3H). Ver Figura 10.

EJEMPLO 5

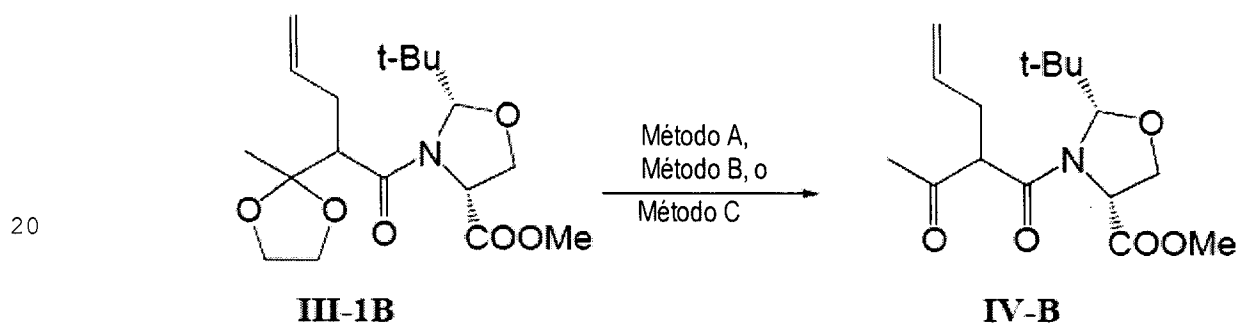
SÍNTESIS DEL COMPUESTO (III-1B) ($\text{R}^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)

20 A una solución del compuesto **II** (4.8 g, 25.81 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (200 mL) a 0 grados C se agregan Et_3N (7.82 g, 77.42 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (5.89 g, 51.62 mmoles) y la solución se agita por aproximadamente 10 minutos. Después, el compuesto **I-B** (5.31 g, 28.4 mmoles) se
 25 agrega, la mezcla de reacción se deja que caliente a

temperatura ambiente lentamente y agita por aproximadamente 15 hrs. Después, la mezcla de reacción se neutraliza con H₂O (200 mL) y extrae con CH₂Cl₂ (3 X 100 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y concentra bajo presión reducida para dar **III-1B** como una mezcla de dos diastereómeros (3:2). Ver Figura 11b. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (3 cm ID X 30 cm) utilizando un gradiente de solventes de 19:1 (500 mL) a 9:1 (500 mL) a 17:3 (500 mL) a 4:1 (1.5 L) a 3:1 (1 L) hexano/EtOAc para dar por resultado el producto, compuesto **III-1B** (6 g, 16.9 mmoles, 65.5% rendimiento). El compuesto **III-1B** se caracteriza por ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) y LC-MS. Ver Figuras 11a y 11b. MS (ESI) m/z 356 [M+H]⁺.

EJEMPLO 6

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (IV-B) (R¹ = t-BUTILO Y R² = METILO)



Método A: A una solución del compuesto **III-1B** (6 g, 16.9 mmoles) en CH₃CN (350 mL) se agregan yoduro de sodio (3.3 g, 21.97 mmoles) y cloruro de cerio (III) heptahidrato (9.45

25

186

g, 25.35 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 60-65 grados C por 4 horas (el avance de la reacción puede supervisarse por LC-MS). La mezcla de reacción anterior después se neutraliza con agua (200 mL) y extrae con EtOAc (3 X 150 mL). La capa orgánica combinada (turbia) se concentra bajo presión reducida para retirar todo el CH₃CN/EtOAc, dejando aproximadamente 20 mL de H₂O (CH₃CN parte soluble), que después se extrae adicionalmente con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄, y concentra bajo presión reducida para dar el producto, **IV-B** (4.4 g, 14.2 mmoles, 83.5% rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros (3:2). Ver Figura 12e. Si se desea, el producto puede emplearse para la siguiente etapa sin purificación. El compuesto **IV-B** se caracteriza por ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) y NOESY (CDCl₃, 500 MHz). Ver Figuras 12a y 12b. MS (ESI) m/z 312 [M+H]⁺. Una porción del producto se purificó adicionalmente por HPLC de fase inversa utilizando columna C-18 (150 mm X 21 mm), y un sistema solvente isocrático de 40% acetonitrilo en H₂O a un gasto de flujo de 14.5 mL/min para dar por resultado diastereómeros individuales **IV-B1** y **IV-B2** como muestras puras. Los diastereómeros **IV-B1** y **IV-B2** se caracterizan por ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz). Ver Figuras 12c y 12d.

Compuesto **IV-B1**: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) (δ): 5.73 (m, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 5.05 (d, J = 10.1 Hz,

1H), 4.64 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.80, (s, 3H), 3.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 0.91 (s, 9H); MS (ESI) m/z 312 $[M+H]^+$.

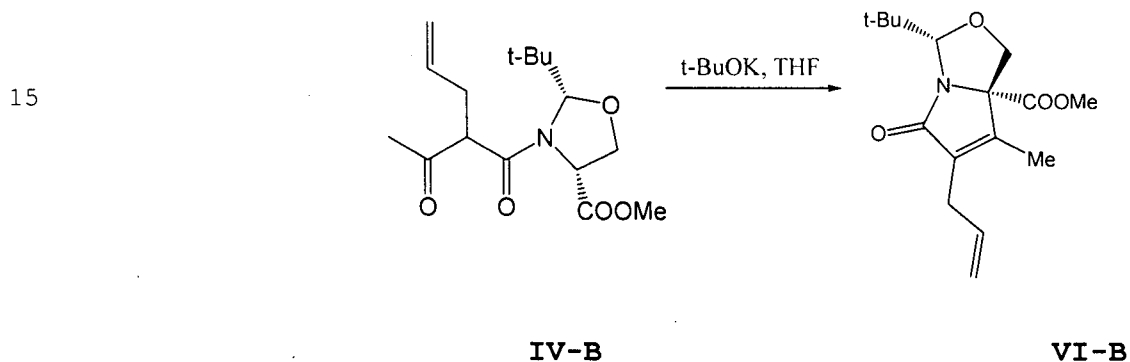
5 Compuesto **IV-B2**: ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) (δ): 5.76 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.18 (br d, $J = 17.3$ Hz 1H), 5.08 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.81, (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 0.86 (s, 9H); MS (ESI) m/z 312 $[M+H]^+$.

10 **Método B:** Una mezcla del compuesto **III-1B** (175 mg, 0.493 mmol) y yodo (12.52 mg, 0.0493 mmol) en acetona (20 mL), se somete a reflujo a 56 grados C por una hora. La mezcla de reacción después se enfría a RT, la acetona se retira bajo presión reducida, y el producto de reacción crudo
15 se disuelve en CH_2Cl_2 (20 mL). La solución CH_2Cl_2 se lava sucesivamente con tiosulfato de sodio acuoso al 5% (10 mL), H_2O (10 mL) y salmuera (10 mL). La fase orgánica resultante se seca sobre Na_2SO_4 , concentra bajo presión reducida y purifica por columna de tapón de gel de sílice (2.5 cm ID X 6
20 cm) utilizando un gradiente de solventes de 19:1 (50 mL) a 9:1 (100 mL) a 4:1 (100 mL) a 3:1 (100 mL) a 7:3 (100 mL) hexanos/EtOAc para dar por resultado el producto, compuesto **IV-B** (97 mg, 0.312 mmol, 63.3% rendimiento).

Método C: Una mezcla del compuesto **III-1B** (500 mg, 1.40 mmoles) y LiBF_4 (200 mg, 2.1 mmoles) en CH_3CN (6 mL,
25

húmedo con 2% H₂O) se agita a 70 grados C por 1.5 a 2 horas (el avance de la reacción puede supervisarse por LC-MS). La mezcla de reacción anterior después se enfría rápidamente a 0 grados, filtra a través de un tapón de sílice corto y concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (1.25 cm ID X 5 cm) utilizando un gradiente de solventes de 19:1 (50 mL) a 9:1 (50 mL) a 4:1 (50 mL) hexanos/EtOAc para dar por resultado el producto purificado, compuesto **IV-B** (260 mg, 0.84 mmol, 60% rendimiento).

EJEMPLO 7

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VI-B) (R¹ = t-BUTILO Y R² = METILO)

20 A una solución del compuesto **IV-B** (26 g, 83.6 mmol) en THF seco (2.7 L) a RT se agrega t-BuOK (4.68 g, 41.8 mmoles). La mezcla de reacción se agita a RT por 15 min bajo una atmósfera de N₂ y después neutraliza con H₂O (900 mL) y extrae con EtOAc (3 X 400 mL). La fase orgánica combinada

25 se lava con solución de salmuera saturada, se seca sobre

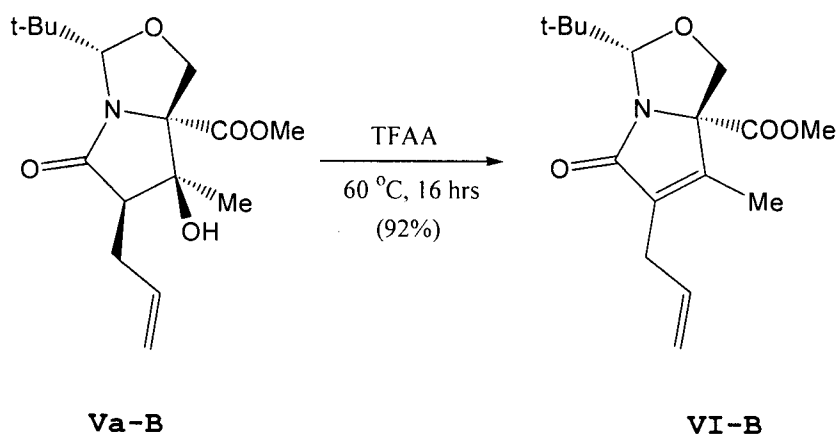
Na₂SO₄ y concentra bajo presión reducida. La mezcla de reacción se disuelve en 1:1 éter: hexanos (75 mL cada uno) y transfiere a un plato de cristalización, en donde se dejó que reposara y cristalizara. Después de una hora, los cristales (1^{er} cosecha) se separan por decantado del licor madre. Los cristales se lavan con éter (2 X 10 mL) y hexanos (2 X 10 mL). El licor madre combinado y los lavados se concentran bajo presión reducida y redisuelven en 1:1 éter:hexanos (50 mL cada uno) y se repite el proceso de cristalización como se describió anteriormente. Los cristales (2^{da} cosecha) se separaron al decantar el licor madre. El licor madre se cromatografía en una columna instantánea de gel de sílice (30 X 4 cm) utilizando un gradiente de solventes de 19:1 (500 mL) a 9:1 (1 L) a 17:3 (500 mL) EtOAc/hexanos para dar el compuesto **VI-B**.

Compuesto de **VI-B**: ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) (δ): 5.81 (m, 1H), 5.04 (br dd, *J* = 1.5, 7.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.91 (s, 9H). Ver Figura 13. ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) (δ): 178.4, 170.0, 151.9, 133.4, 132.8, 116.1, 96.9, 78.0, 70.5, 52.9, 35.2, 27.6, 24.7, 12.1. Ver Figura 14. MS (ESI) *m/z* 294 [M+H]⁺.

EJEMPLO 8

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VI-B) (R¹ = t-BUTILO Y R² = METILO)

5



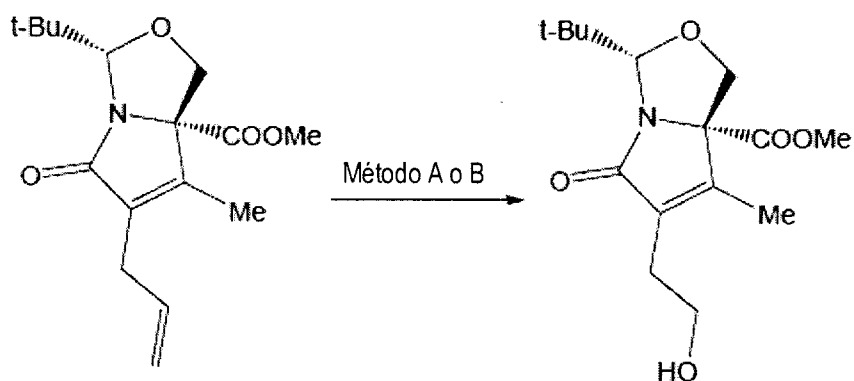
Una solución del compuesto **V-B** (8 mg, 0.026 mmol)
 en anhídrido trifluoroacético (TFAA, 0.10 mL) se somete a
 reflujo a 60 grados C por 16 hrs. La mezcla de reacción
 después se enfría a 25 grados C y concentra bajo presión
 reducida. El residuo crudo se purifica por cromatografía
 instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 20%) para dar
 por resultado el compuesto **VI-B** (7 mg, 0.024 mmol, 92.3% de
 rendimiento). MS (ESI) m/z 294 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 9

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VII-B) ($R^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $R^2 = \text{METILO}$)

20

25



Método A: i) OsO_4 , NMO, NaIO_4 ; ii) NaBH_4 ; Método B: i) Ozonólisis; ii) NaBH_4

VI-B

VII-B

10

Método A: A una solución del compuesto **VI-B** (40 mg, 0.14 mmol) en THF/ H_2O (1:1, 1.0 mL) se agregan NMO (50% solución acuosa p/p, 0.10 mL, 0.42 mmol) y OsO_4 (2.5% en peso en 2-metil-2-propanol, 108 μL , 7 μmoles). La mezcla resultante se agita a 5 grados C por 15 horas. Después NaIO_4 (150 mg, 0.70 mmol) se agrega junto con amortiguador de fosfato (pH 7.0, 5 mL), la mezcla de reacción se agita por 2 horas adicionales a temperatura ambiente antes de diluir con etil acetato (5 mL) y lavar con agua (2x2 mL), Na_2SO_3 acuoso saturado (2 mL), y salmuera (2 mL). La capa orgánica se seca sobre MgSO_4 , concentra bajo presión reducida y seca con alto vacío. El residuo crudo se re-disuelve en THF / H_2O ((2:1; 3 mL), después NaBH_4 (16 mg, 0.42 mmol) se agrega y se agita a temperatura ambiente por 30 min. La mezcla de reacción se

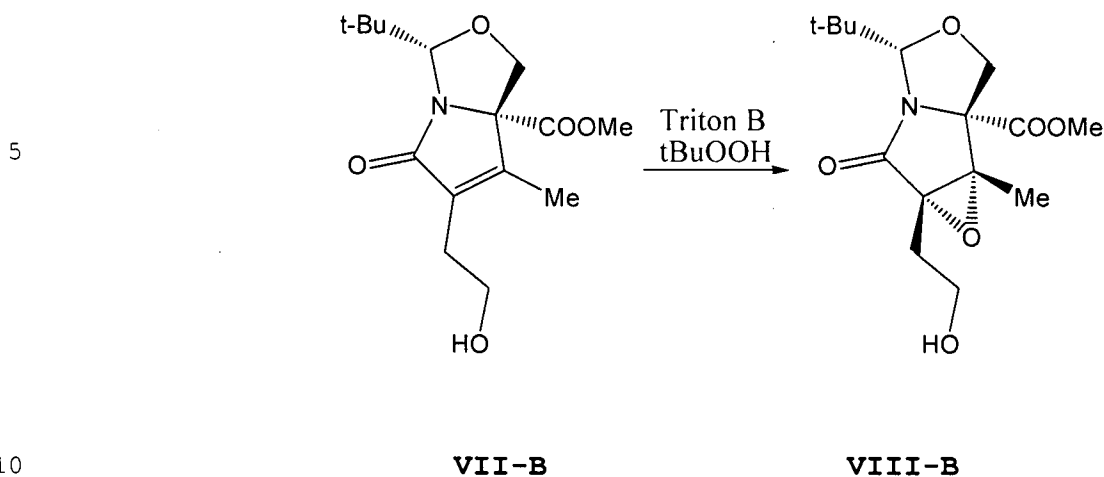
25

diluye con H₂O (5 mL) y extrae con EtOAc (2 X 2 mL) seguido por CH₂Cl₂ (3 X 2 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra bajo presión reducida para obtener un residuo crudo que se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto **VII-B** (33 mg, 0.11 mmol, 78% rendimiento total). El compuesto **VII-B** se caracteriza por ¹H y ¹³C RMN. Ver Figuras 15 y 16. MS (ESI) m/z 298 [M+H]⁺.

Método B: Una solución del compuesto **VI-B** (1.0 g, 3.40 mmoles) en THF (20 mL) se trata con ozono a -80 grados C por 0.5 hrs (el O₃ se genera por el equipo de ozonización OL80F y el avance de la reacción de ozonólisis se supervisa por TLC). A esta mezcla de reacción se agregan NaBH₄ (0.64 g, 17.0 mmoles) seguido por MeOH (5 mL) a -80 grados C, después la mezcla de reacción se calienta lentamente hasta 25 grados C y agita por 30 mins a esta temperatura. La mezcla de reacción anterior se diluye con H₂O (30 mL) y extrae con EtOAc (2 X 20 mL) seguido por CH₂Cl₂ (3 X 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para dar por resultado **VII-B** (750 mg, 2.53 mmoles, 74% rendimiento) con recuperación de algo de material de partida **VI-B** (150 mg, 0.51 mmol). MS (ESI) m/z 298 [M+H]⁺.

EJEMPLO 10

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VIII-B) ($R^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $R^2 = \text{METILO}$)



A una suspensión concentrada de Triton B (hidróxido de benciltrimetil amonio, 80% en peso en metanol, 1.41 g, 8.42 mmoles) se agregan THF (0.5 mL) y solución de *t*-butil hidroperóxido (5-6 M en decano, 4.21 mL, 21.04 mmoles) y la

15 mezcla de reacción se agita por 10 minutos a temperatura ambiente. Una solución del compuesto **VII-B** (1.25 g, 4.21 mmoles) en THF (0.1 mL) se agrega a la mezcla de reacción anterior y agita a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se concentra directamente bajo presión

20 reducida para obtener un residuo crudo, que se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto **VIII-B** (130 mg, 0.42 mmol, 10% rendimiento) y algo de material de partida **VII-B** (620 mg, 2.08 mmoles). El producto se caracteriza por ^1H y

25 ^{13}C RMN. Ver Figuras 17 y 18. La estereoquímica se confirma

por NOESY. Ver Figura 19. MS (ESI) m/z 314 $[M+H]^+$.

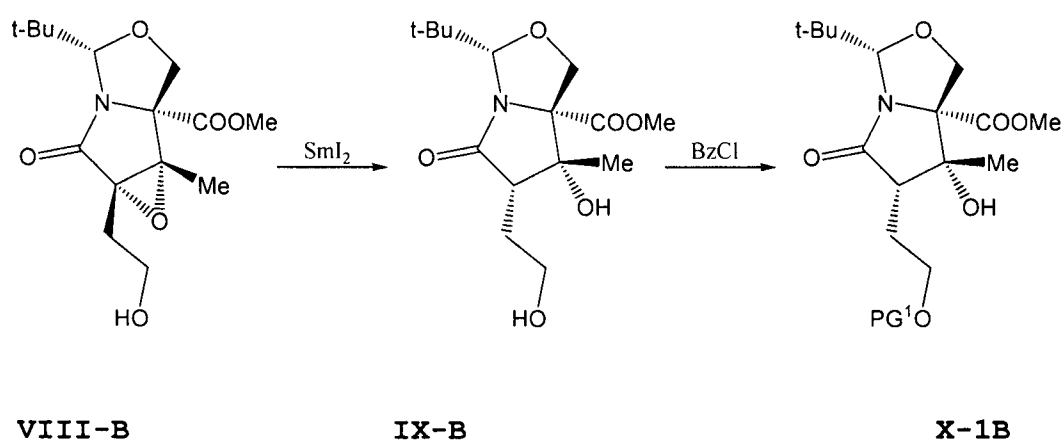
EJEMPLO 11

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (X-1B)

(PG¹ = Bz, R¹ = t-BUTILO Y R² = METILO)

5

10



15

20

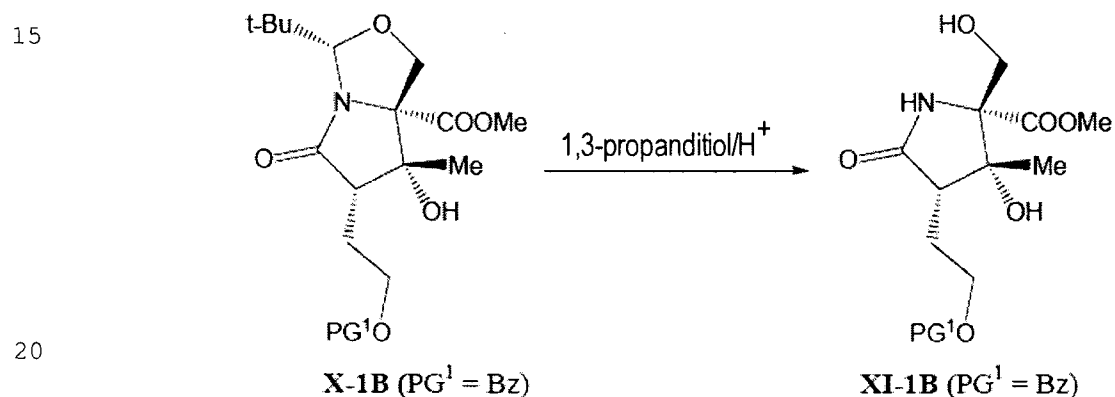
25

A una solución del compuesto **VIII-B** (150 mg, 0.48 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2.0 mL) se agrega yoduro de Samarium (II) (0.1 M en THF, 14.4 mL, 1.44 mmoles) a -80 grados C y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura por 30 minutos. La reacción después se neutraliza con NaHCO₃ acuoso (10 mL) y Na₂S₂O₃ y extrae con EtOAc (2 X 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, concentra bajo presión reducida y seca con alto vacío para dar el compuesto **IX-B** como residuo crudo. El residuo crudo se re-disuelve en CH₂Cl₂ (3 mL), piridina (116 µL, 1.44 mmoles) se agrega, seguido por adición de un reactivo de grupo protector apropiado tal como cloruro

de benzoilo (BzCl, 100 μ L, 0.86 mmol). La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla de reacción después se concentra directamente bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto **X-1B** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) (190 mg, 0.45 mmol, 94% rendimiento total de VIII-B). El Compuesto **X-1B** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) se caracteriza por ambos espectros ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 20 y 21. La esteoquímica el compuesto **X-1B** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) también se confirmó por NOESY. Ver Figura 22. MS (ESI) m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 12

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XI-1B) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



A una solución del compuesto **X-1B** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) (15 mg, 36 μ moles) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (0.5 mL) se agregan 1,3-propanediol (500 μ L) y una cantidad catalítica de HCl acuoso (12 N, 2 μ L). La mezcla de reacción se agita a 60 grados C

25

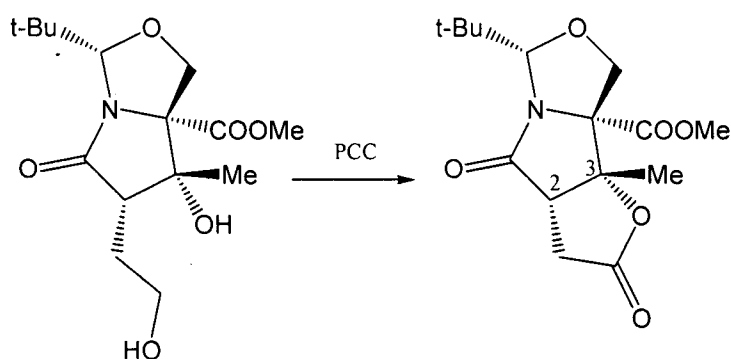
por 1 hr, concentra bajo presión reducida y el producto crudo resultante después se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para dar por resultado el compuesto **XI-1B** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) (11 mg, 31 μmoles , 87%). El producto se caracteriza por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 23 y 24. MS (ESI) m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 13

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (X-2B) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y = METILO)

10

15

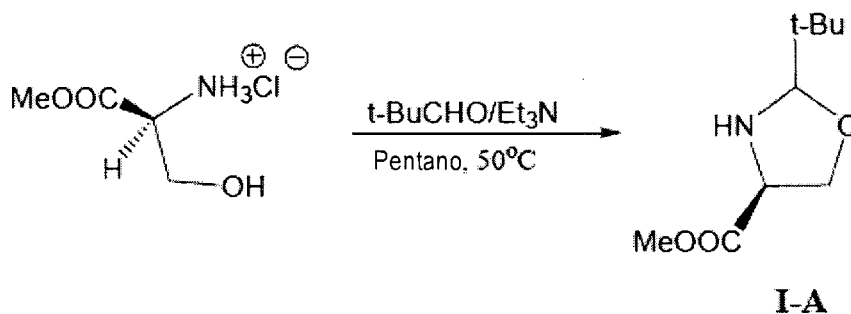
**IX-B****X-2B**

A una solución del compuesto **IX-B** (32.0 mg, 0.10 mmol) en CH_2Cl_2 (0.5 mL) con tamices moleculares 4A secos (0.10 g) se agrega clorocromato de piridinio (PCC, 88 mg, 0.40 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25 grados C por 16 hrs, concentra bajo presión reducida y el producto crudo resultante después se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto de lactona **X-2B** (25 mg, 0.08 mmol, 80%

rendimiento), que se cristaliza en etil éter/hexano (3:1, 4.0 mL) a 4 grados C. El producto se caracteriza por ^1H y ^{13}C RMN, ver Figuras 25 y 26, y la estereoquímica se confirma por cristalografía de rayos-X, ver Figura 27; MS (ESI) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$. De esta manera, la estereoquímica de los centros de carbonos C-2 y C-3 puede establecerse utilizando los métodos y materiales en los Ejemplos 1-12.

EJEMPLO 14

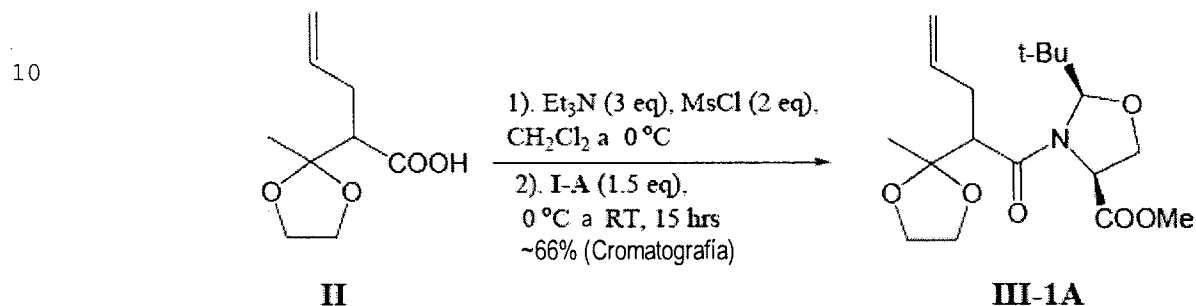
SÍNTESIS DE (I-A) ($\text{R}^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



A una suspensión de hidrocloreuro de L-serina metiléster (1.88 g, 0.012 mmol) en pentano (30 mL) a temperatura ambiente se agregan *t*-butil aldehído (1.57 g, 0.018 mmol) y Et_3N (1.47 g, 0.015 mmol). La mezcla de reacción se somete a reflujo por 15 horas a 50 grados C utilizando el aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción resultante se enfría a temperatura ambiente, filtra a través de celite, y la torta de celite se lava con pentano (2 x 10 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión

reducida y seca al alto vacío para dar por resultado el compuesto **I-A** (1.95 g, 0.01 mmol, 86.9% rendimiento) como un aceite claro, que puede emplearse sin mayor purificación. El compuesto **I-A** se caracteriza por ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz). Ver Figuras 28 y 29.

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (III-1A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)

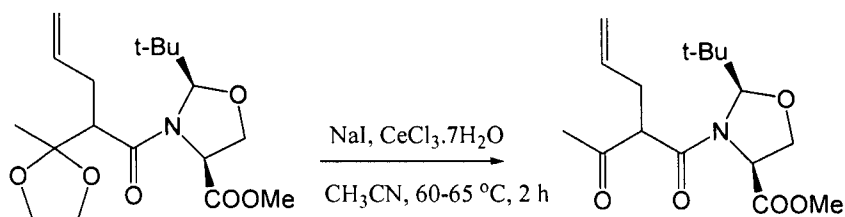
15 A una solución del compuesto **II** (1.0 g, 5.32 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) a 0 grados C se agrega Et_3N (2.22 mL, 15.96 mmoles) y cloruro de metansulfonilo (0.82 mL, 10.6 mmoles) y la solución se agita por aproximadamente 10 min. El compuesto **I-A** (1.09 g, 5.85 mmoles) después se

20 agrega; la mezcla de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente lentamente y agita por aproximadamente 15 hrs. Después, la mezcla de reacción se neutraliza con H_2O (25 mL) y extrae con CH_2Cl_2 (3 X 15 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión

25 reducida para dar **III-1A** como una mezcla de dos

diastereómeros. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (3 cm ID X 30 cm) utilizando un gradiente de solventes de 9:1 (50 mL) a 4:1 (50 mL) a 3:1 (100 mL) para dar por resultado el producto hexano/EtOAc, compuesto **III-1A** como una mezcla diastereomérica (1.14 g, 3.19 mmoles, 60% rendimiento). El compuesto **III-1A** se caracteriza por ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz). Ver Figuras 30 y 31. MS (ESI) m/z 356 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 16

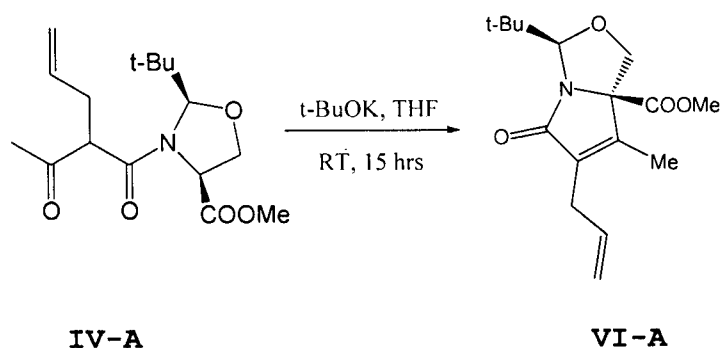
SÍNTESIS DEL COMPUESTO (IV-A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)**III-1A****IV-A**

A una solución del compuesto **III-1A** (1.14 g, 3.19 mmoles) en CH_3CN (30 mL) se agregan yoduro de sodio (0.62 g, 4.15 mmoles) y cloruro de cerio (III) heptahidrato (1.78 g, 4.78 mmoles) y la mezcla de reacción se agita a 60-65 grados C por 4 horas (el avance de la reacción puede supervisarse por LC-MS). La mezcla de reacción anterior después se neutraliza con agua (100 mL) y extrae con EtOAc (3 X 50 mL).

La capa orgánica combinada (turbia) se concentra bajo presión reducida para retirar todo $\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOAc}$, dejando aproximadamente 10 mL de H_2O (CH_3CN parte soluble), que se extrae además con EtOAc (15 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida para dar por resultado el producto, **IV-A** (0.71 g, 2.26 mmoles, 71% rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. Si se desea, el producto puede emplearse para la siguiente etapa sin purificación. El compuesto **IV-A** se caracteriza por espectros ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz). Ver Figuras 32 y 33. MS (ESI) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]$.

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VI-A) ($\text{R}^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



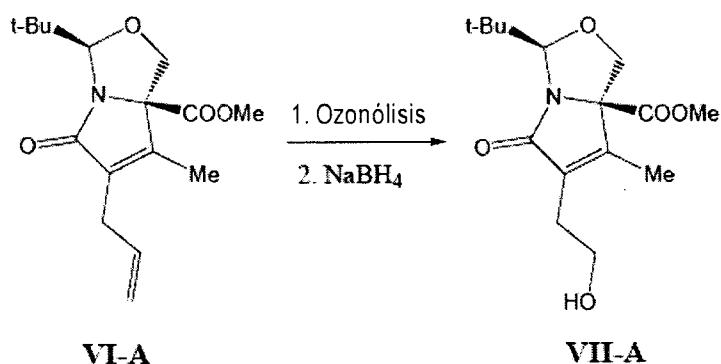
A una solución del compuesto **IV-A** (50 mg, 0.16 mmol) en THF seco (5 mL) a RT se agrega t-BuOK (9.0 mg, 0.08 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT por 15 hrs bajo una atmósfera de N_2 y después neutraliza con H_2O (10 mL) y extrae con EtOAc (3 x 5.0 mL). Las fases orgánicas

171

combinadas se lavan con solución de salmuera saturada, seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida). El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (5 mm ID x 5 cm) utilizando un gradiente de solventes de 9:1 (15 mL) a 4:1 (15 mL) hexano/EtOAc para dar por resultado el producto de deshidratación **VI-A** (20.0 mg, 0.067 mmol, 42% rendimiento) como el compuesto principal. El compuesto **VI-A** se caracteriza por espectros ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz). Ver Figuras 34 y 35. MS (ESI) m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 18

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VII-A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



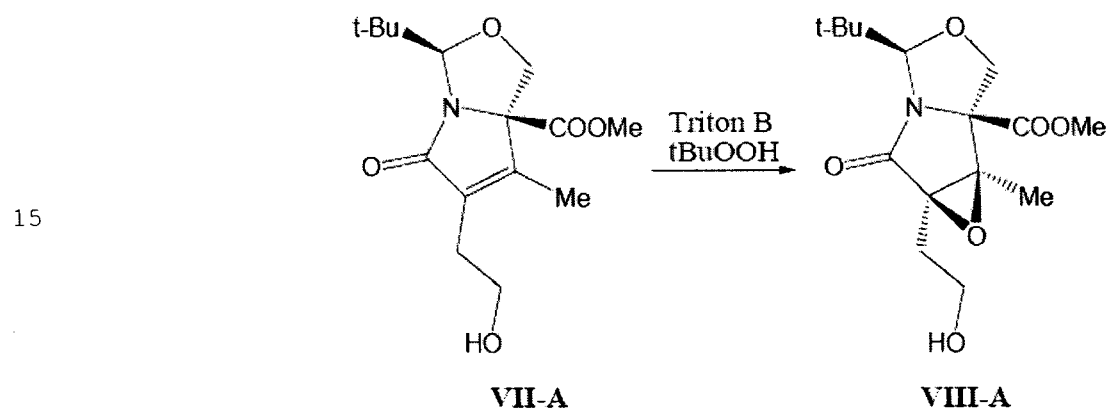
20

Una solución del compuesto **VI-A** (1.20 g, 4.10 mmoles) en THF (30 mL) se trata con ozono a -80 grados C por 0.5 hora. Después NaBH_4 (0.77 g, 20.5 mmoles) y MeOH (6 mL) se agregan a -80 grados C, después lentamente se calienta a 25 grados C y agita por 30 minutos a esta temperatura. La

132

mezcla de reacción anterior se diluye con H₂O (40 mL) y extrae con EtOAc (2 X 30 mL) seguido por CH₂Cl₂ (3 X 30 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y concentra bajo presión reducida, el residuo crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para dar por resultado el compuesto **VII-A** (1.0 g, 3.36 mmoles, 82% rendimiento total). El compuesto **VII-A** se caracteriza por ¹H y ¹³C RMN. Ver Figuras 36 y 37. MS (ESI) *m/z* 298 [M+H]⁺.

EJEMPLO 19

10 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VIII-A) (R¹ = t-BUTILO Y R² = METILO)

20 A una suspensión concentrada de Triton B (hidróxido de benciltrimetil amonio, 80% en peso en metanol, 1.12 g, 6.72 mmoles) se agregan THF (0.6 mL) y solución de *t*-butil hidroperóxido (5-6 M en decano, 3.36 mL, 16.8 mmoles) y la mezcla de reacción se agita por 10 minutos a temperatura ambiente. Una solución del compuesto **VII-A** (1.0 g, 3.36 mmoles) en THF (0.1 mL) se agrega a la mezcla de reacción

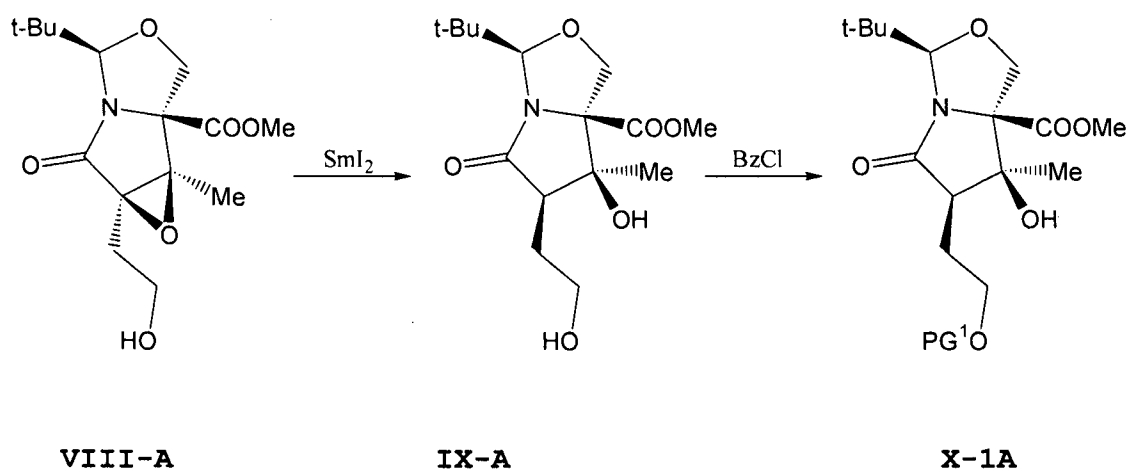
25

anterior y agita a temperatura ambiente por 18 horas. La mezcla de reacción se concentra directamente bajo presión reducida para obtener un residuo crudo, que se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para dar por resultado el compuesto **VIII-A** (160 mg, 0.51 mmol; 15.2% rendimiento total) y el material de partida VII-A (430 mg, 1.45 mmoles). El producto se caracteriza por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 38 y 39. MS (ESI) m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 20

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (X-1A)

($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)

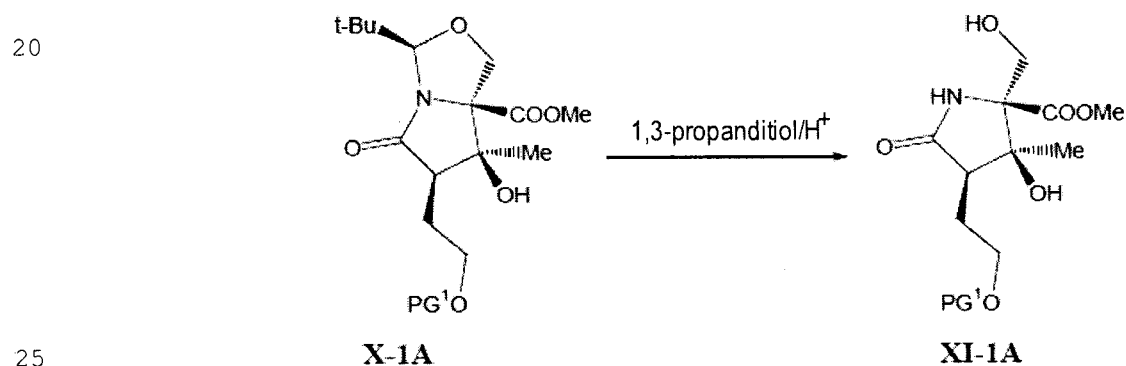


A una solución del compuesto **VIII-A** (80 mg, 0.26 mmol) en THF/MeOH (1:1, 2.0 mL) se agrega yoduro de samario (II) (0.1 M en THF, 7.6 mL, 0.76 mmol) en -80 grados C y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura por 30 minutos. La reacción después se neutraliza con NaHCO_3 acuoso

(10 mL), $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10 mL) a -80 grados C y extrae con EtOAc (2 X 20 mL) y CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). La fase orgánica se seca sobre MgSO_4 , concentra bajo presión reducida y seca con alto vacío. El residuo crudo se re-disuelve en CH_2Cl_2 (2 mL), después
5 piridina (63 μL , 0.77 mmol) y un reactivo de grupo protector apropiado tal como cloruro de benzoilo (BzCl , 53 μL , 0.46 mmol) se agregan. La mezcla de reacción resultante se agita a temperatura ambiente por 15 horas. Esta mezcla de reacción después se concentra directamente bajo presión reducida y el
10 producto resultante se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar el compuesto **X-1A** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) (92 mg, 0.22 mmol, 86% rendimiento total de **VIII-A**). El Compuesto **X-1A** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) se caracteriza por ambos espectros ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 40 y 41. MS (ESI)
15 m/z 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XI-1A) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)

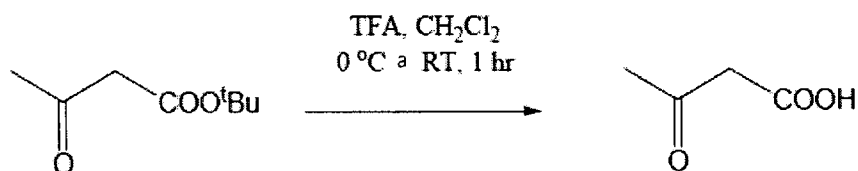


A una solución del compuesto **X-1A** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) (60 mg, 0.14 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (0.2 mL) se agrega 1,3-propanditiol (0.2 mL) y una cantidad catalítica de HCl acuoso (12 N, 2 μL). La mezcla de reacción se agita a 60 grados C por 1 hr, concentra bajo presión reducida y el producto crudo resultante después se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para dar por resultado el compuesto **XI-1A** ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$) (37 mg, 0.10 mmol, 71.4%). El producto se caracteriza por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 42 y 43. MS (ESI) m/z 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DE ÁCIDO ACETOACÉTICO

15



Ácido acetoacético

20

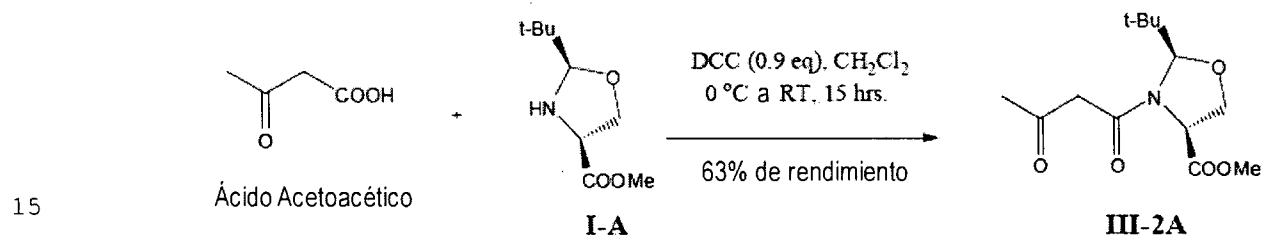
A una solución de ter-butilacetoacetato (1.60 g, 10.1 mmoles) en CH_2Cl_2 (3.0 mL) a 0 grados C se agrega ácido trifluoroacético (neto TFA, 3.0 mL, 40.4 mmoles) y la solución se agita por aproximadamente 5 minutos. La mezcla de reacción después se deja que caliente a temperatura ambiente y agita por una hora. La mezcla de reacción se

25

concentra directamente bajo presión reducida y seca con alto vacío por aproximadamente una hora (para retirar el TFA residual) para dar por resultado el ácido acetoacético (0.9 g, 8.8 mmoles, 87% rendimiento) como un aceite amarillo claro. El ácido acetoacético puede emplearse en la siguiente etapa sin purificación. El producto se caracteriza por ^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz) δ 11.11 (br s, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.29 (s, 3H).

EJEMPLO 23

10 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (III-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



A una solución de ácido acetoacético (0.9 g, 8.8 mmoles) en CH_2Cl_2 seco (15 mL) a 0 grados C se agrega el compuesto **I-A** (derivado de L-serina; 1.65 g, 8.8 mmoles) y DCC (1.63 g, 7.92 mmoles), y la solución se agita por aproximadamente 10 minutos a esta temperatura. La mezcla de reacción se deja que caliente a temperatura ambiente lentamente y agita por aproximadamente 15 hrs. La mezcla de reacción después se diluye con hexano (150 mL) y filtra por un tapón de celite corto. El filtrado se concentra bajo

20

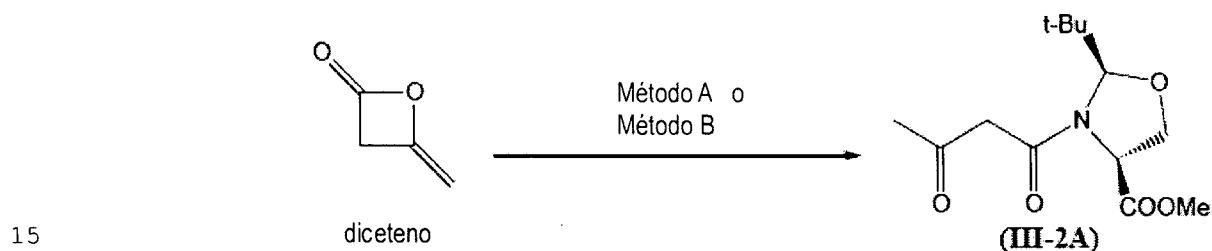
25

477

presión reducida, y el producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (3 cm ID x 30 cm) utilizando un gradiente de solventes de 9:1 (50 mL) a 4:1 (150 mL) hexano/EtOAc para dar por resultado el compuesto **III-2A** (1.5 g, 5.53 mmoles, 62.8% rendimiento) como tautómeros ceto-enol (proporción 4:1). El producto se caracterizó por ^1H RMN. Ver Figura 51. MS (ESI) m/z 272 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 24

10 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (III-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



Método A: (**I-A**) (1.0 eq), Et_3N (0.2 eq), diceteno (1.5 eq), THF, 50°C , 15 hrs;

Método B: (**I-A**) (1.0 eq), piridina (0.5 eq), diceteno (1.5 eq), benzeno, 60°C , 18 hrs

20 **Método A:** A una solución de **I-A** (600 mg, 3.19 mmoles) en THF seco (3.0 mL) se agrega diceteno (0.37 mL, 4.78 mmoles) y Et_3N (89 μL , 0.64 mmol), la mezcla de reacción se agitó a 50 grados C por 15 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con ácido clorhídrico enfriado por hielo (0.5 N, 15 mL), después se extrajo con
25 diclorometano (3 x 15 mL), las fases orgánicas combinadas se

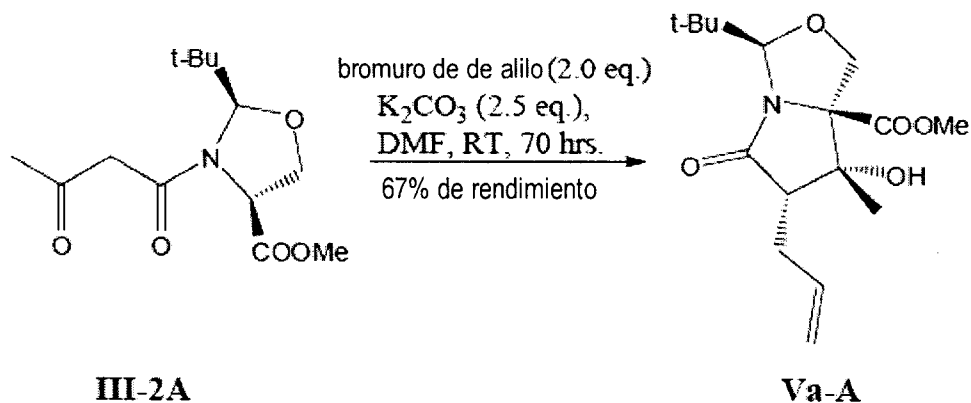
17B

secan sobre MgSO_4 y concentran bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (3 cm ID x 30 cm) utilizando un gradiente de solventes de 9:1 (50 mL) a 4:1 (100 mL) hexano/EtOAc para dar por resultado el producto **III-2A** (760 mg, 2.80 mmoles, 87.7% rendimiento). ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz).

Método B: A una solución de **I-A** (4.0 g, 0.021 mol) en benzeno seco (20.0 mL) se agrega diceteno (2.46 mL, 0.032 mol) y piridina (0.86 mL, 0.011 mol), la mezcla de reacción se agita a 60 grados C por 18 hrs. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y concentra directamente bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (3 cm ID x 30 cm) utilizando un gradiente de solventes de 9:1 (150 mL) a 4:1 (200 mL) hexano/EtOAc, para dar por resultado el producto **III-2A** (4.30 g, 0.016 mol, 76.2% rendimiento). El ^1H -RMN es el mismo que en la Figura 51.

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (Va-A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



A una solución de un compuesto **III-2A** (1.10 g, 4.06 mmoles) en DMF seco (16.0 mL) a RT se agregan K₂CO₃ (1.40 g, 10.1 mmoles) y bromuro de alilo (0.70 mL, 8.12 mmoles). La mezcla de reacción se agita a RT por 70 hrs bajo una atmósfera de N₂ y después se filtra mediante un tapón corto de celite. La filtración se concentra bajo presión reducida para dar un producto crudo que contiene el compuesto **Va-A** como mayor y diastereómeros **Vb-A** y **Vc-A** como menor (5-10%). El producto crudo se cromatografía en una columna instantánea de gel de sílice (30 x 4 cm) utilizando un gradiente de solventes de 19:1 (100 mL) a 9:1 (200 mL) a 4:1 (300 mL) hexanos/EtOAc, para dar por resultado el compuesto **V-A** (840 mg, 2.70 mmoles, 66.5% rendimiento) como un sólido blanco. El sólido cristalino blanco se obtuvo de 1:1 dietil éter:hexanos que tiene un punto de fusión de 114-116 grados C. $[\alpha]^{22}_D$ -8.4 (c 0.96, CH₃CN); ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) δ 5.92 (m, 1H), 5.11 (br dd, J = 1.5, 17.2 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.47 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), , 1.27 (s, 3H), 0.83 (s, 9H). ¹³C-RMN (CDCl₃, 125 MHz) δ 177.9, 171.8, 136.7, 116.7, 96.7, 80.4, 79.1, 68.0, 53.2, 52.7, 36.5, 28.0, 25.0 (3xCH₃), 23.0. El producto se caracterizó por ¹H y ¹³C RMN. Ver Figuras 52 y

53. MS (ESI) m/z 312 $[M+H]^+$.

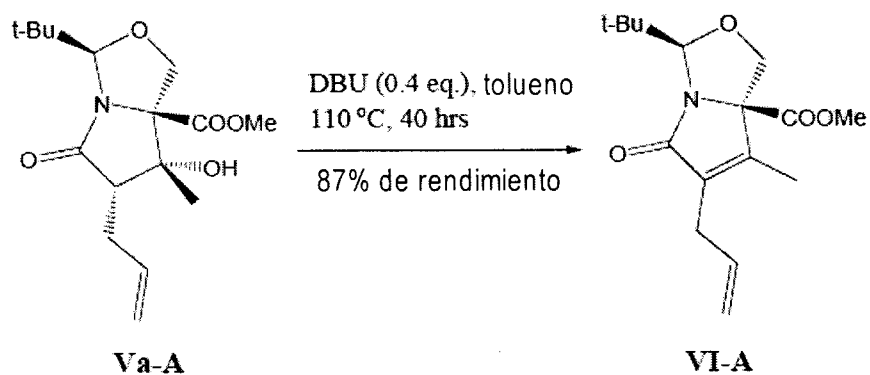
EJEMPLO 26

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VI-A) ($R^1 = t$ -BUTILO Y $R^2 =$ METILO)

5

10

15

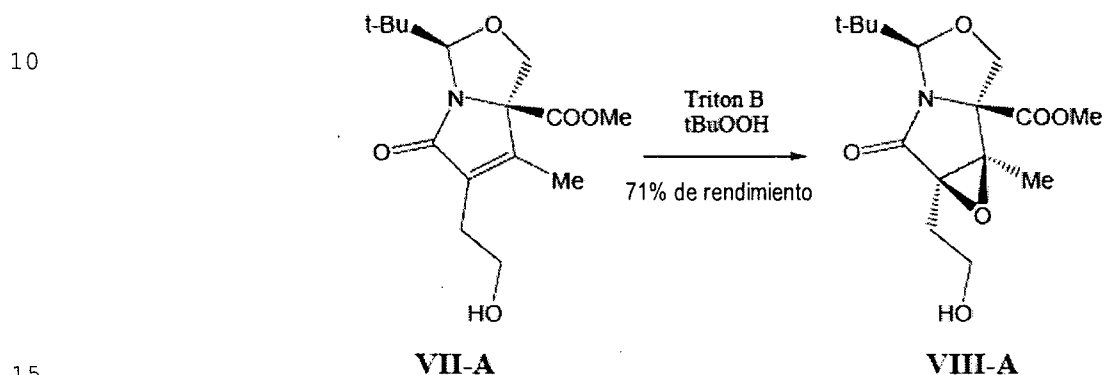


A una solución del compuesto **V-A** (4.28 g, 13.7 mmoles) en tolueno seco (50 mL) se agregan DBU (0.83 g, 5.50 mmoles). La mezcla de reacción se somete a reflujo a 110 grados C bajo una atmósfera de N_2 por 40 hrs y la mezcla de reacción después se enfría a RT, concentra bajo presión reducida y el producto crudo se cromatografía en una columna instantánea de gel de sílice (30 x 4 cm) utilizando un gradiente de solventes 19:1 (100 mL) a 9:1 (200 mL) a 4:1 (400 mL) hexanos/EtOAc, para dar por resultado el producto **VI-A** (3.50 g, 11.9 mmoles, 87% rendimiento). El compuesto

VI-A se caracteriza por espectros ^1H -RMN (CDCl_3 , 500 MHz) y ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 125 MHz). Ver Figuras 34 y 35. MS (ESI) m/z 294 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 27

5 SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VIII-A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)



Triton B (hidróxido de benciltrimetil amonio, 80% en peso de metanol, 15 mg, 0.18 mmol) se agrega a la solución de *ter*-butil hidroperóxido concentrado (concentrado diez veces de la solución original 5-6 M en decano, 400 μL , exceso) con precauciones extremas de seguridad y después la mezcla de reacción se agita por 5 minutos a temperatura ambiente. El compuesto **VII-A** (30 mg, 0.10 mmol) en THF (0.1 mL) se agrega a la mezcla de reacción anterior y agita a 25 grados C por 40 horas. La mezcla de reacción se concentra directamente bajo presión reducida para obtener un residuo

20

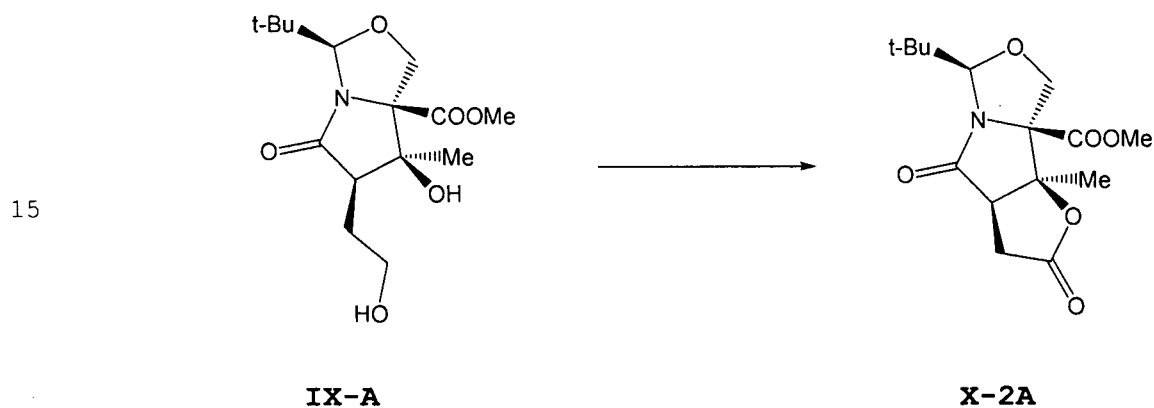
25

crudo, que se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto **VIII-A** (22 mg, 0.071 mmol, 71% rendimiento). El producto se caracterizó por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 38 y 39. MS (ESI) m/z 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

*Nota: ter-butil hidroperóxido se concentró por una corriente de nitrógeno a temperatura ambiente con extremas precauciones de seguridad personal.

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (X-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)

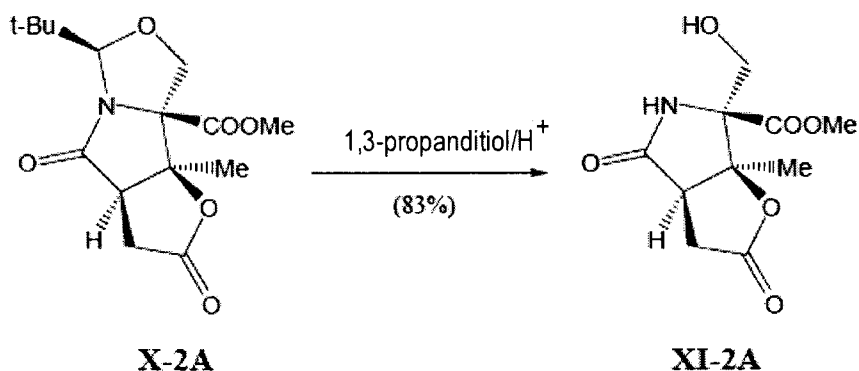


A una solución del compuesto **IX-A** (47 mg, 0.15 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 mL) con tamices moleculares 4A secos (0.10 g) se agrega clorocromato de piridinio (PCC, 96 mg, 0.45 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25 grados C por 16 hrs, concentra bajo presión reducida y el producto crudo resultante después se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por

resultado **X-2A** (29 mg, 0.125 mmol, 84% rendimiento). El producto se caracteriza por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 44 y 45. MS (ESI) m/z 312 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 29

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XI-2A) ($\text{R}^2 = \text{METILO}$)

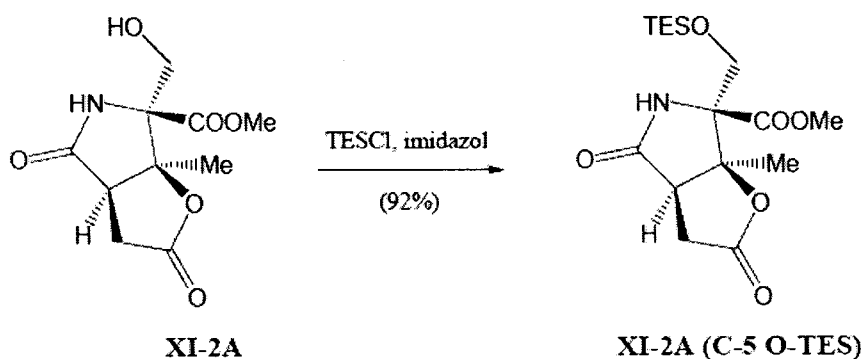


15

A una solución del compuesto **X-2A** (39 mg, 0.12 mmol) en $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (1.0 mL) se agregan 1,3-propanditiol (1.0 mL) y una cantidad catalítica de HCl acuoso (12 N, 15 μL). La mezcla de reacción se agita a 6 grados C por 1.0 hr, la concentra bajo presión reducida y el producto crudo resultante después se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para dar por resultado el compuesto **XI-2A** (25 mg, 0.10 mmol, 83% rendimiento). El producto se caracterizó por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 46 y 47. MS (ESI) m/z 244 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25

EJEMPLO 30

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XII-2A) (R^2 = METILO Y C-5 O-TES)Etapa 1

15

A una solución del compuesto **XI-2A** (12 mg, 0.049 mmol) en CH_2Cl_2 seco (2.0 mL) se agrega imidazol (5 mg, 0.073 mmol) seguido por TESCl (9 μL , 0.054 mmol) a 25 grados C, y la mezcla de reacción se agita a 25 grados C por 15 horas.

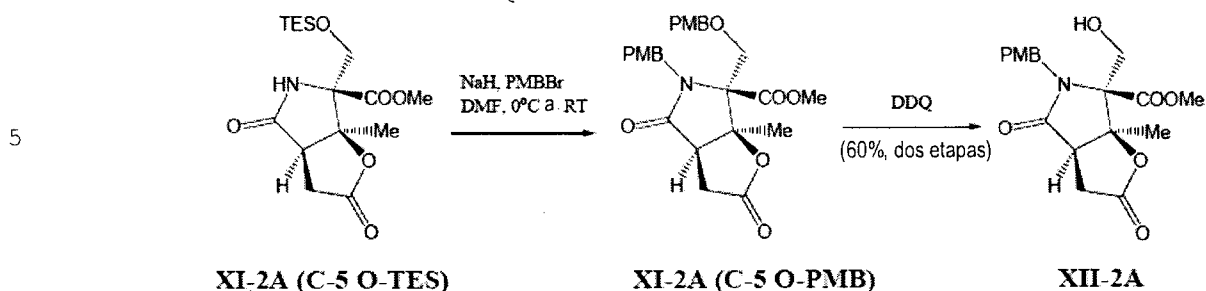
20

La mezcla de reacción después se concentra directamente bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica por cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto **XI-2A (C-5 O-TES)** (16 mg, 0.045 mmol, 92% de rendimiento). El producto se

25

caracteriza por ^1H RMN. Ver Figuras 48. MS (ESI) m/z 358

1/28

[M+H]⁺.Etapa 2

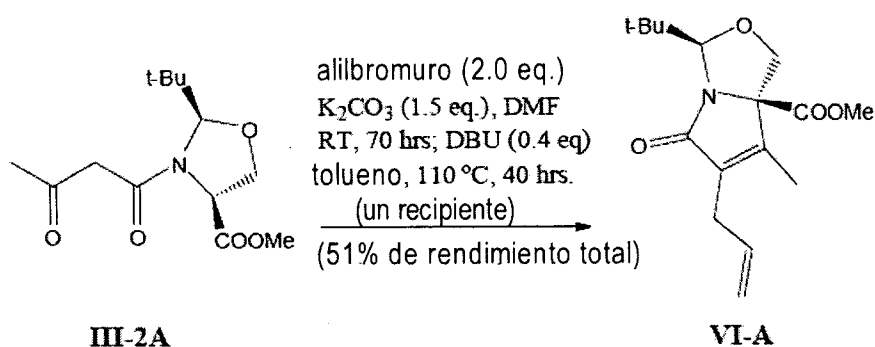
A una solución del compuesto **XI-2A (C-5 O-TES)** (10 mg, 0.028
 10 mmol) y DMF seco (0.1 mL) se agrega por gotas una dispersión
 agitada de NaH (hidruro de sodio, 60% en aceite mineral, 2
 mg, 0.042 mmol) en DMF seco (0.2 mL) a 0 grados C bajo una
 atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agita a 0
 grados C por 15 minutos seguido por adición de PMBBR (8 μ L,
 15 0.056 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 grados C por
 1 hora y después se deja que caliente a RT. Después de
 alcanzar RT, la mezcla de reacción se agita por 15 horas.
 Posteriormente, la mezcla de reacción se neutraliza con ácido
 acético glacial (0.2 mL) y agua-hielo (0.5 mL) después se
 20 extrae con CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). La fase orgánica combinada se
 seca sobre MgSO₄ y concentra bajo presión reducida para dar
 el producto crudo, compuesto **XI-2A (C-5 O-PMB)**. El compuesto
 crudo **XI-2A (C-5 O-PMB)** se somete directamente a la siguiente
 etapa sin mayor purificación. El compuesto **XI-2A (C-5 O-PMB)**
 25 se redisuelve en CH₂Cl₂ /H₂O (20:1, v/v; 0.2 mL), después DDQ

(2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona, 13 mg, 0.056 mmol) se agrega a RT, y la mezcla de reacción se agita a esta temperatura por 6 horas. La mezcla de reacción se neutraliza con NaHCO_3 acuoso (1 ml) y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 1 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre MgSO_4 y concentra bajo presión reducida, y el producto crudo resultante se somete a cromatografía instantánea en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 50%) para dar por resultado el compuesto **XII-2A** (6.2 mg, 0.017 mmol, 60% rendimiento total para dos etapas). El producto se caracteriza por ^1H y ^{13}C RMN. Ver Figuras 49 y 50. MS (ESI) m/z 364 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

EJEMPLO 31

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VI-A) ($\text{R}^1 = t\text{-BUTILO}$ Y $\text{R}^2 = \text{METILO}$)

15



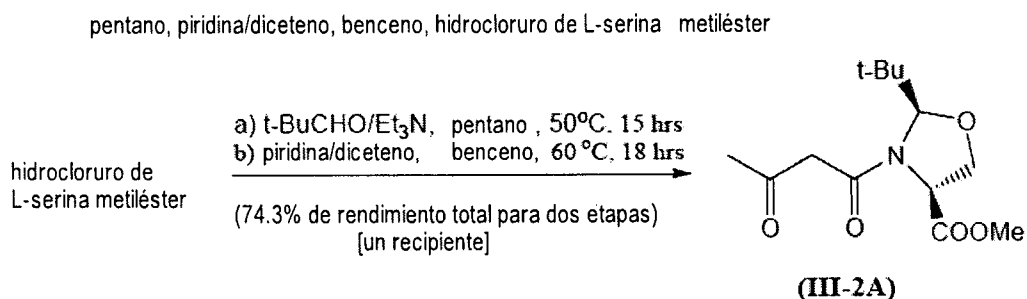
20

A una solución de **III-2A** (560 mg, 2.06 mmol) en DMF seco (0.50 mL) a RT se agregan K_2CO_3 (430 mg, 3.10 mmol) y bromuro de alilo (0.36 mL, 4.13 mmol), y la mezcla de reacción se agita a RT por 70 horas bajo una atmósfera de N_2 .

25

La mezcla de reacción anterior se diluyó directamente con tolueno seco (25 mL) y se le agregó 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU, 0.12 mL, 0.83 mmol), sometido a reflujo a 110°C por 40 horas bajo una atmósfera de N₂ y después se enfrió a RT. La mezcla de reacción se filtró mediante un tapón de cetilo corto, la filtración se concentró bajo presión reducida, el producto crudo se sometió a cromatografía en una columna instantánea de gel de sílice (30 x 4 cm) utilizando un gradiente de solventes de 19:1 (100 mL) a 9:1 (200 mL) a 4:1 (200 mL) hexanos/EtOAc para dar por resultado el compuesto **VI-A** (310 mg, 1.06 mmol, 51% rendimiento total).

EJEMPLO 32

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (III-2A) (R¹ = t-BUTILO Y R² = METILO)

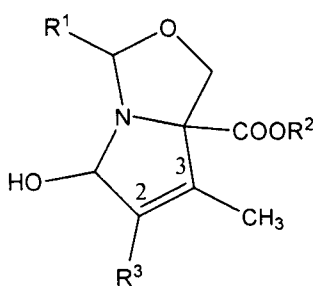
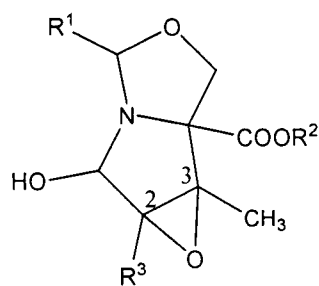
A una suspensión de hidrocloreto (L)-serina metiléster (5.50 g, 0.035 mol) en pentano (40 mL) a temperatura ambiente se agregan t-butil aldehído (3.62 g, 0.042 mol) y Et₃N (3.93 g, 0.039 mol). La mezcla de reacción

se somete a reflujo por 15 horas a 50°C utilizando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción resultante se enfría a temperatura ambiente, filtra a través de celite y la torta de celite se lava con pentano (2 X 20 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión reducida y seca con alto vacío para dar por resultado un producto crudo como aceite claro, que puede emplearse directamente para la siguiente etapa sin mayor purificación. A una solución del producto crudo anterior en benceno seco (20.0 mL) se agrega diceteno (4.0 mL, 0.052 mol) y piridina (1.41 mL, 0.017 mol), la mezcla de reacción se agita a 60°C por 18 horas. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y concentra directamente bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía instantánea en sílice (5 cm ID x 400 cm) utilizando un gradiente de solventes de 9:1 (400 mL) a 4:1 (500 mL) hexano/EtOAc para dar por resultado el compuesto **III-2A** (7.05 g, 0.026 mol, 74.3% rendimiento). ¹H-RMN (CDCl₃, 500 MHz) se confirma que es el mismo que en la Figura 51.

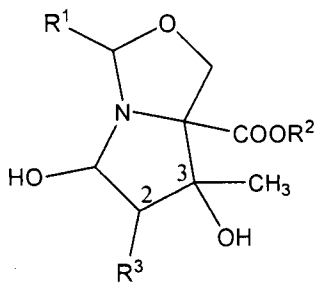
Se entenderá por aquellos con destreza en la técnica que numerosas y diversas modificaciones pueden realizarse sin apartarse del espíritu de la presente solicitud. Por lo tanto, deberá ser comprendido claramente que las formas de la presente solicitud son ilustrativas solamente y no se pretende que limiten el alcance de la presente solicitud.

REIVINDICACIONES

1. Un método de síntesis química, caracterizado porque comprende: (a) oxidar un compuesto de la fórmula (XXII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIV):

**(XXII)****(XXIV); y**

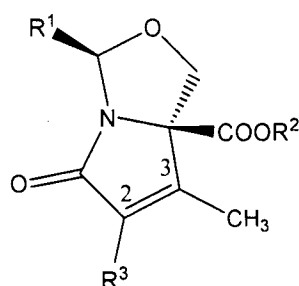
(b) romper el epóxido del compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula (XXV):

**(XXV),**

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin

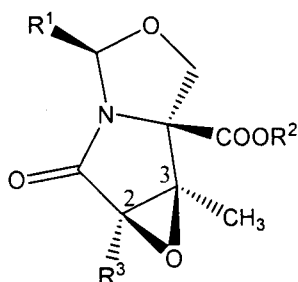
sustituir o sustituido; y R^3 se elige del grupo que consiste de un C_{1-24} alquilo sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alquenilo sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alquinilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquenilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido y un heteroaril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido.

2. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura y estereoquímica:



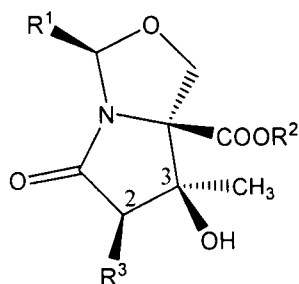
(XXII-A).

3. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura y estereoquímica:



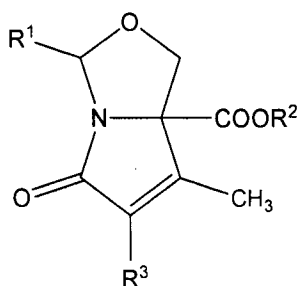
(XXIV-A).

4. El método de conformidad con cualquiera de las
 10 reivindicaciones 1-3, caracterizado porque el compuesto de la
 fórmula (XXV) tiene la estructura y estereoquímica:

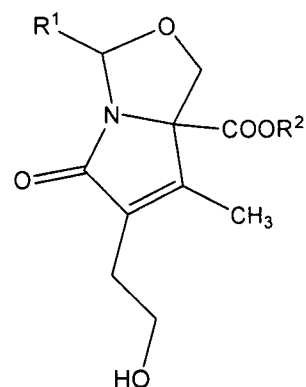


(XXV-A).

5. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 1-4, caracterizado porque además comprende:
 20 oxidar R^3 del compuesto de la fórmula (XXII) a un aldehído y
 reducir el aldehído a un alcohol para formar un compuesto de
 la fórmula (VII)

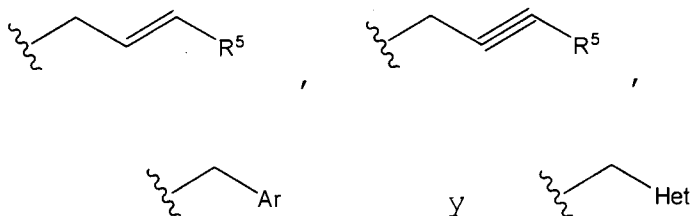


(XXII)



(VII)

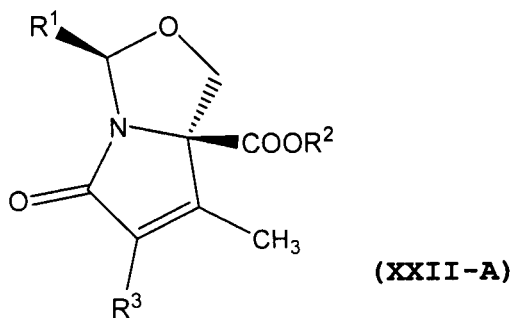
en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno,
 un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
 sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de
 hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un
 arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
 sustituir o sustituido; R^3 se elige del grupo que consiste de



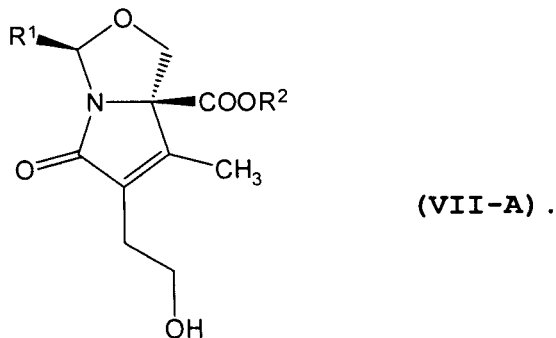
en donde Ar puede ser un arilo sin sustituir o sustituido,
 Het es un heteroarilo sin sustituir o sustituido; y R^5 se
 elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-24} alquilo
 sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alqueno sin
 sustituir o sustituido, un C_{1-24} alquino sin sustituir o
 sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un

heteroarilo sin substituir o substituido, un C₃₋₂₄
 cicloalquilo sin substituir o substituido, un C₃₋₂₄
 cicloalquenilo sin substituir o substituido, un C₃₋₂₄
 cicloalquinilo sin substituir o substituido, un aril(C₁₋₆
 5 alquilo) sin substituir o substituido) y un heteroaril(C₁₋₆
 alquilo) sin substituir o substituido.

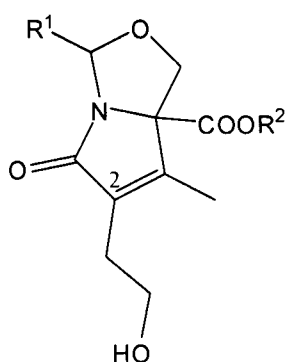
6. El método de conformidad con la reivindicación
 5, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXII)
 tiene la estructura y estereoquímica:



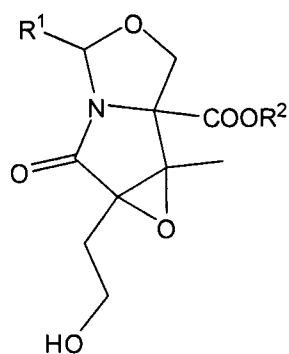
7. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 5-6, caracterizado porque el compuesto de la
 fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:



8. Un método de síntesis química caracterizado porque comprende: (a) oxidar un compuesto de la fórmula (VII) para formar un compuesto de la fórmula (VIII):

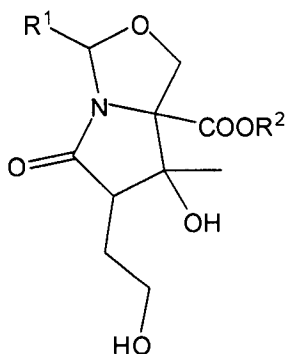


(VII)



(VIII); y

(b) romper el epóxido del compuesto de la fórmula (VIII) para formar un compuesto de la fórmula (IX):

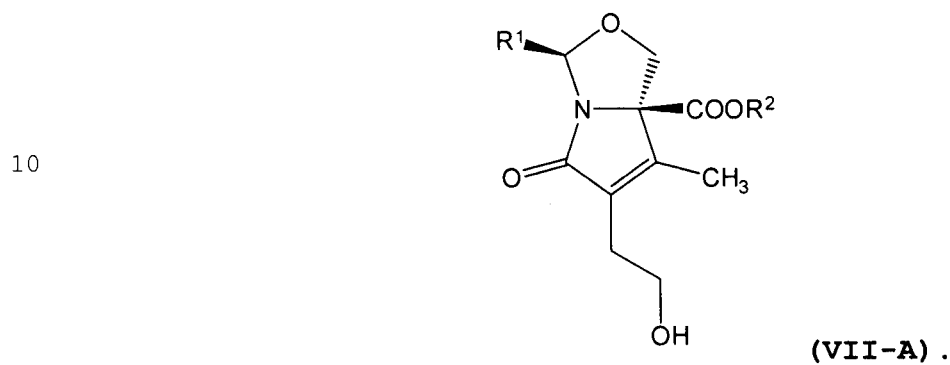


(IX),

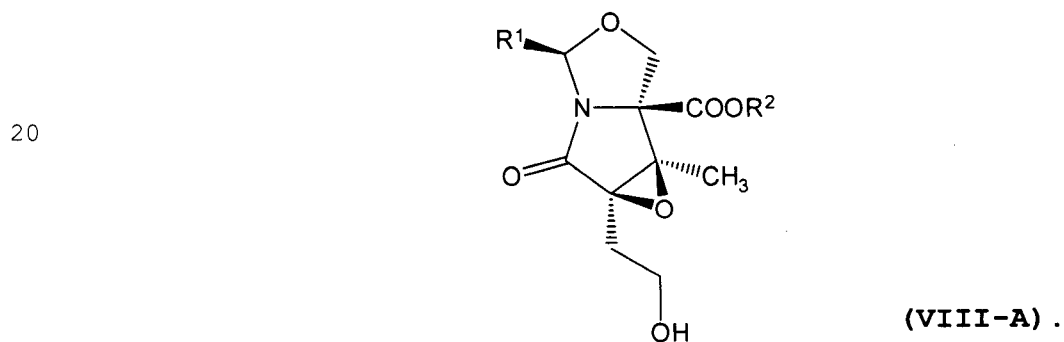
en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin

sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

- 5 9. El método de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:

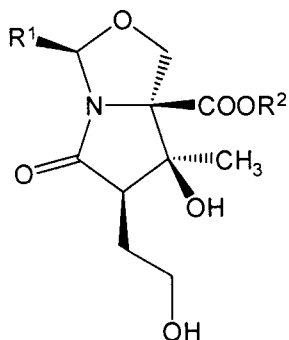


- 15 10. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura y estereoquímica:



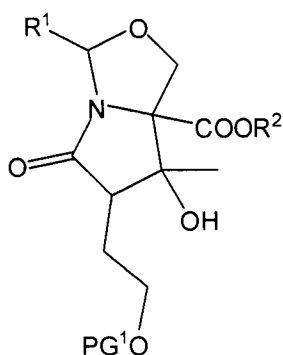
- 25 11. El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 8-10, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura y estereoquímica:



(IX-A) .

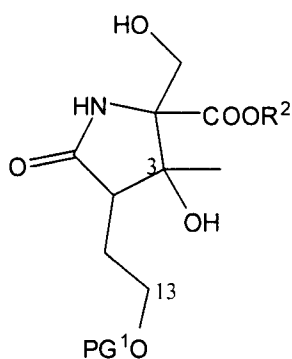
12. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, caracterizado porque además comprende: (a) proteger el grupo hidroxilo primario C-13 del compuesto de la fórmula (IX) con PG¹ para formar un compuesto de la fórmula (X-1):



(X-1) ;

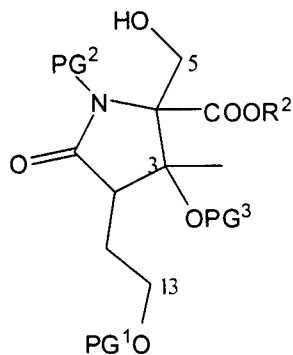
(b) romper el grupo amina del compuesto de la fórmula (X-1) para formar un compuesto de la fórmula (XI-1):

197



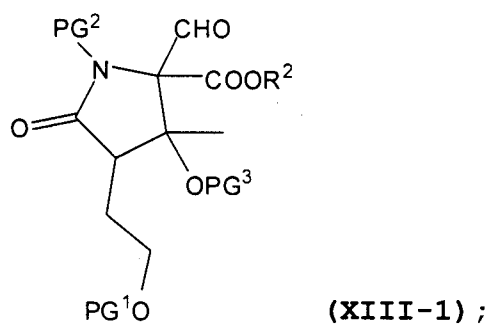
(XI-1);

(c) proteger el grupo hidroxilo terciario C-3 del compuesto de la fórmula (XI-1) con PG³ y proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XI-1) con PG² para formar un compuesto de la fórmula (XII-1):

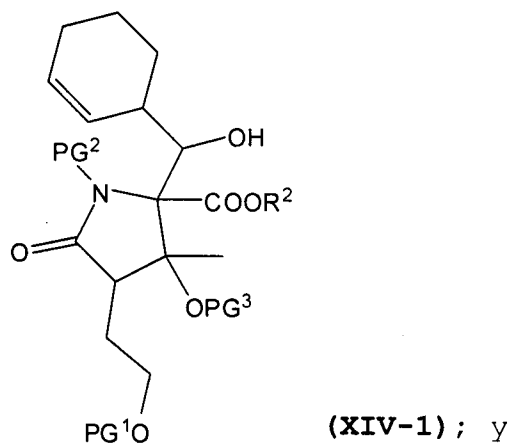


(XII-1);

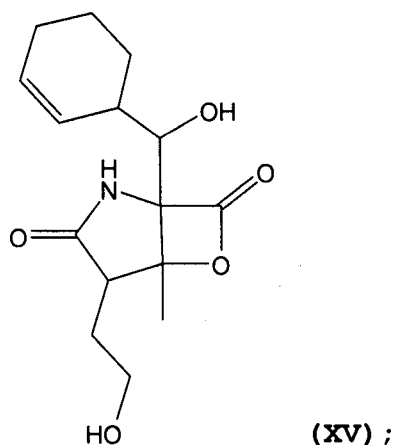
(d) oxidar el grupo hidroxilo primario C-5 del compuesto de la fórmula (XII-1) para formar un compuesto de la fórmula (XIII-1):



(e) reaccionar compuesto de la fórmula (XIII-1) con una
 porción organometálica que comprende una porción
 10 ciclohexenilo para formar un compuesto de la fórmula (XIV-1):

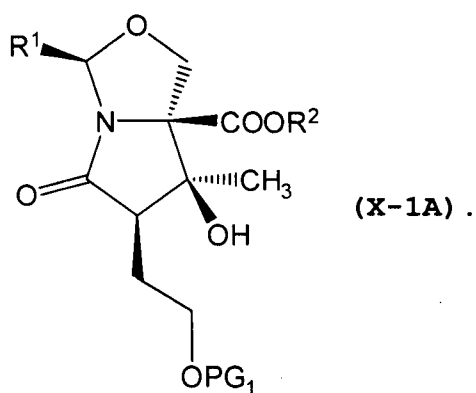


20 (f) retirar los grupos protectores PG^1 , PG^2 y PG^3 de un
 compuesto de la fórmula (XIV-1), y formar un anillo beta-
 lactona para dar un compuesto de la fórmula (XV):



10 en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; y PG^1 , PG^2 y PG^3 son cada uno un grupo protector separado.

13. El método de conformidad con la reivindicación 12, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (X-1) tiene la estructura y estereoquímica:



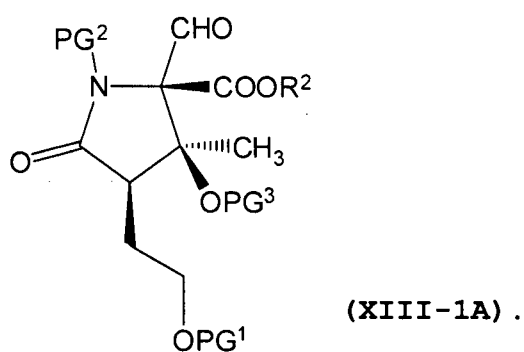
10



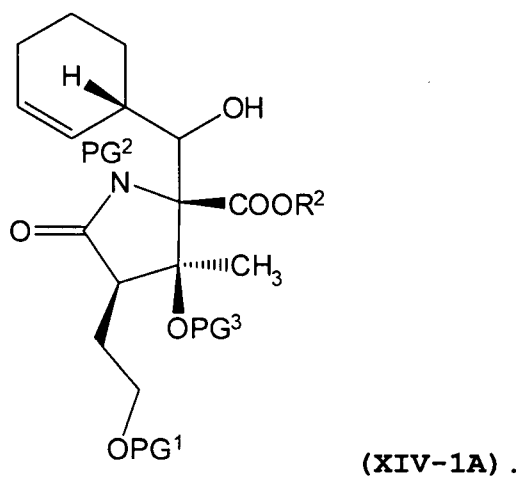
20



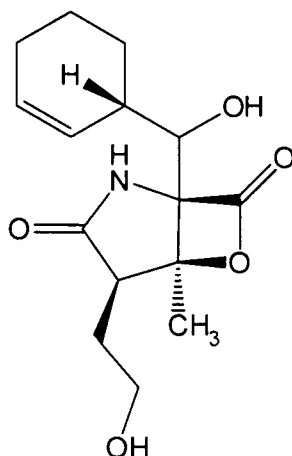
16. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-15, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XIII-1) tiene la estructura y estereoquímica:



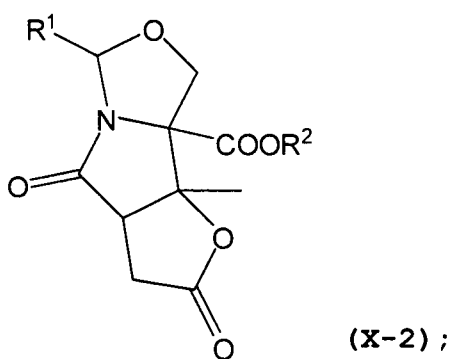
17. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-16, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XIV-1) tiene la estructura y estereoquímica:



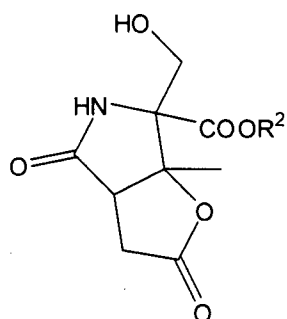
18. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12-17, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica:



19. El método de conformidad con cualquiera de las
 10 reivindicaciones 8-11, caracterizado porque además comprende:
 (a) oxidar el grupo hidroxilo primario C-13 del compuesto de la
 fórmula (IX) y formar una lactona de 5-miembros mediante una
 reacción de ciclización intramolecular para dar un compuesto
 de la fórmula (X-2):

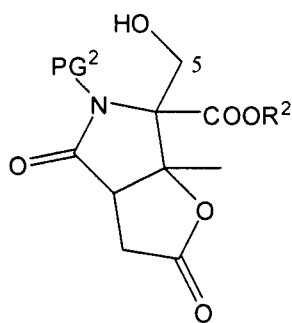


(b) romper el grupo amina del compuesto de la fórmula (X-2)
 para formar compuesto de la fórmula (XI-2):



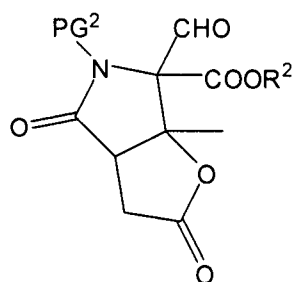
(XI-2);

(c) proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XI-2) con PG^2 para formar un compuesto de la fórmula (XII-2):



(XII-2);

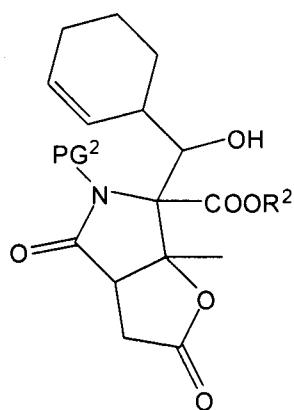
(d) oxidar el grupo hidroxilo primario C-5 del compuesto de la fórmula (XII-2) para formar un compuesto de la fórmula (XIII-2):



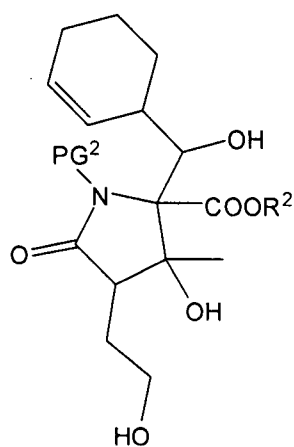
(XIII-2);

(e) reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII-2) con una

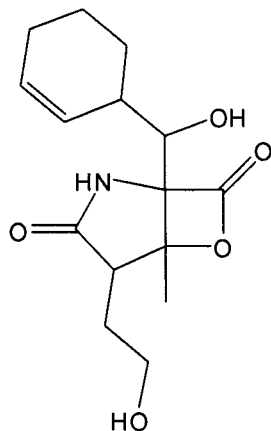
porción organometálica que comprende una porción ciclohexenilo para formar un compuesto de la fórmula (XIV-2):



(f) romper la lactona de 5-miembros del compuesto de la fórmula (XIV-2) para formar un compuesto de la fórmula (XVII):



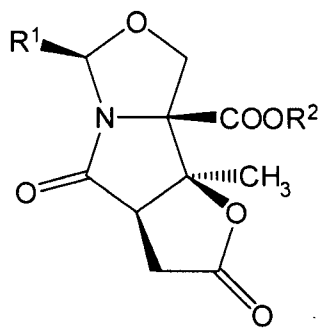
(g) retirar PG² del compuesto de la fórmula (XVII) y formar un anillo beta-lactona para dar un compuesto de la fórmula (XV):



(XV) ;

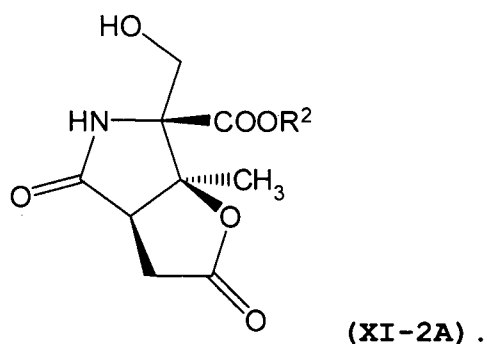
en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno,
 un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
 sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste
 de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un
 arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
 sustituir o sustituido; y PG^2 es un grupo protector.

20. El método de conformidad con la reivindicación
 19, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (X-2)
 tiene la estructura y estereoquímica:

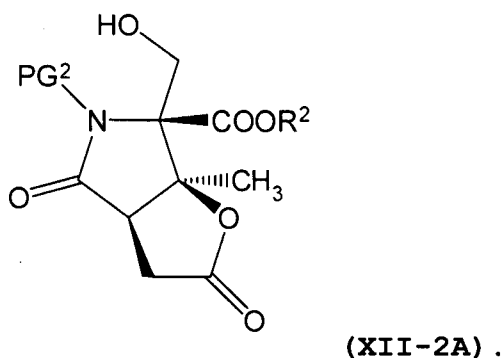


(X-2A) .

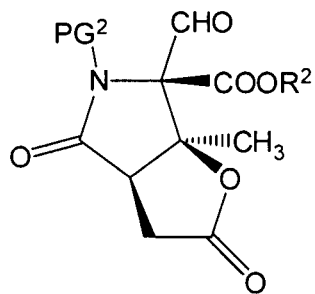
21. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19-20, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XI-2) tiene la estructura y estereoquímica:



22. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19-21, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XII-2) tiene la estructura y estereoquímica:

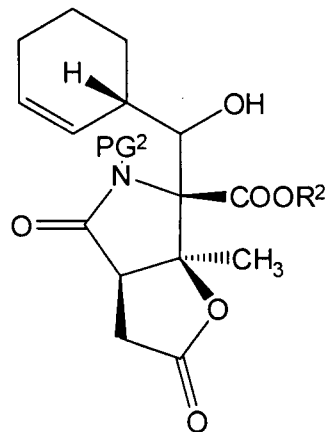


23. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19-22, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XIII-2) tiene la estructura y estereoquímica:



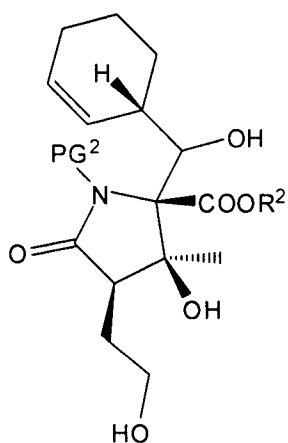
(XIII-2A) .

24. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19-23, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XIV) tiene la estructura y estereoquímica:



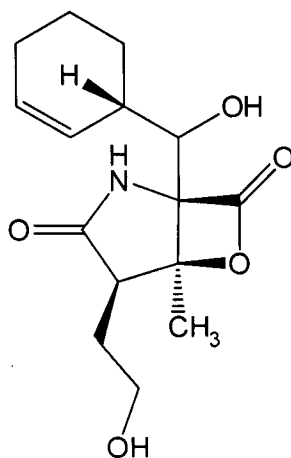
(XIV-2A) .

25. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19-24, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVII) tiene la estructura y estereoquímica:



(XVII-A) .

26. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 19-25, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica:



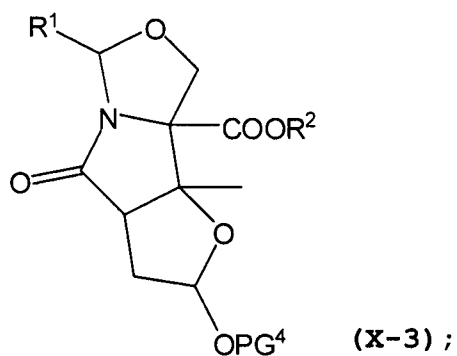
(XV-A) .

27. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, caracterizado porque además comprende:

(a) oxidar el C-13 alcohol a un aldehído y ciclizar el

aldehído con el grupo hidroxilo terciario C-3 del compuesto de la fórmula (IX) para formar un anillo hemi-acetal y proteger el grupo hidroxilo secundario del anillo hemi-acetal para formar un compuesto de la fórmula (X-3):

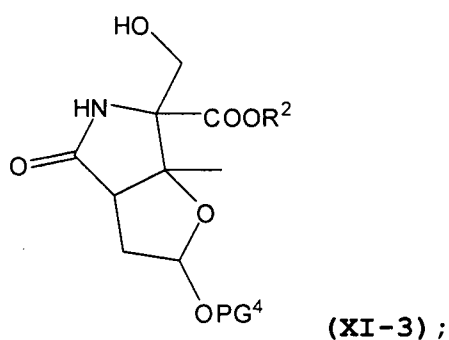
5



10

(b) romper el grupo aminal del compuesto de la fórmula (X-3) para formar un compuesto de la fórmula (XI-3):

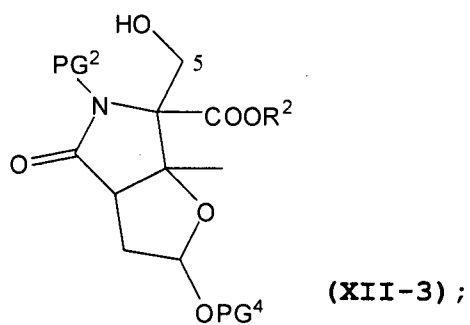
15



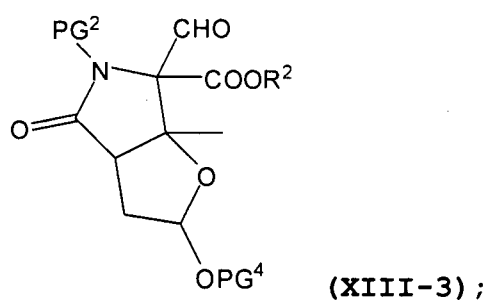
20

(c) proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XI-3) con PG² para formar un compuesto de la fórmula (XII-3):

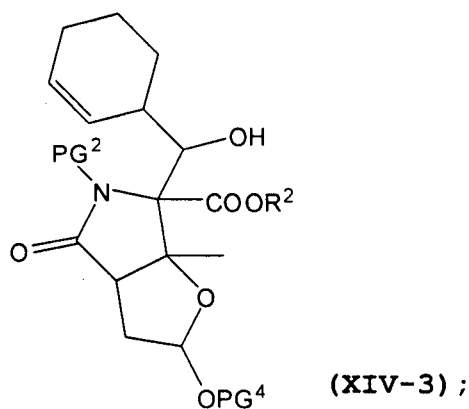
25



(d) oxidar el grupo hidroxilo primario C-5 del compuesto de la fórmula (XII-3) para formar un compuesto de la fórmula (XIII-3) :

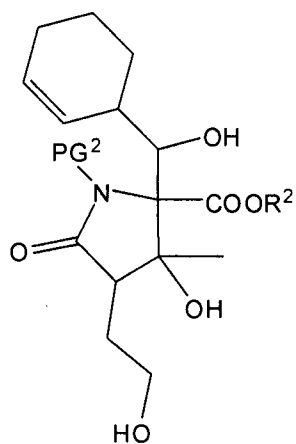


(e) reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII-3) con una porción organometálica que comprende una porción ciclohexenilo para formar un compuesto de la fórmula (XIV-3) :



(f) retirar el grupo protector PG^4 y romper en forma reductiva el anillo hemi-acetal del compuesto de la fórmula (XIV-3) para formar un compuesto de la fórmula (XVII):

5

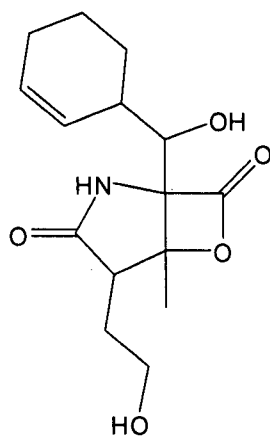


10

(XVII); y

(g) retirar PG^2 del compuesto de la fórmula (XVII) y formar un anillo beta-lactona para dar compuesto la fórmula (XV):

15



20

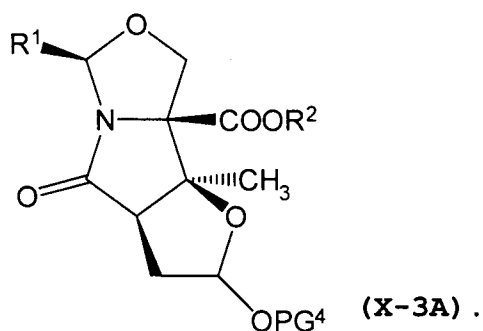
(XV);

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno,
un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin

25

sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; y PG^2 , PG^4 y son cada uno un grupo protector separado.

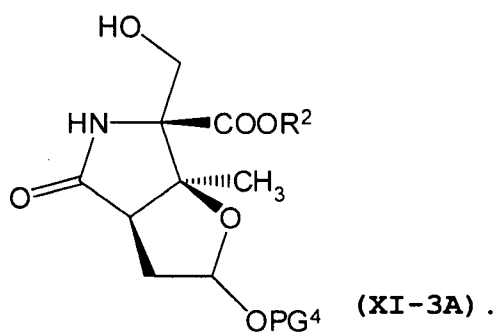
28. El método de conformidad con la reivindicación 27, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (X-3) tiene la estructura y estereoquímica:



10

15

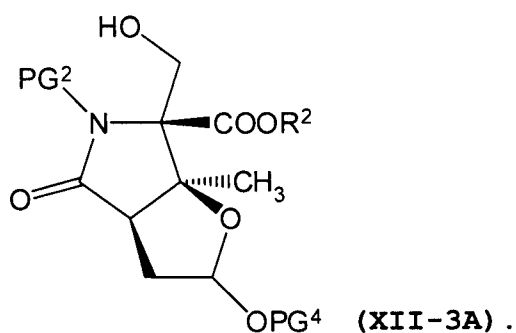
29. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27-28, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XI-3) tiene la estructura y estereoquímica:



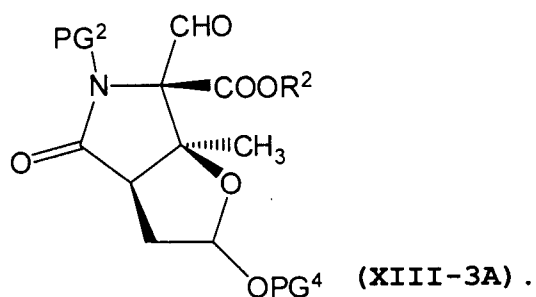
20

25

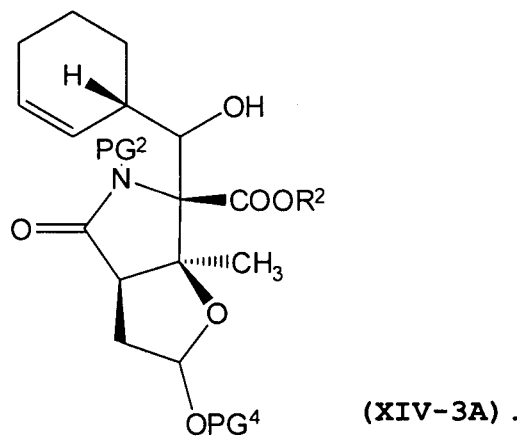
30. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27-29, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XII-3) tiene la estructura y estereoquímica:



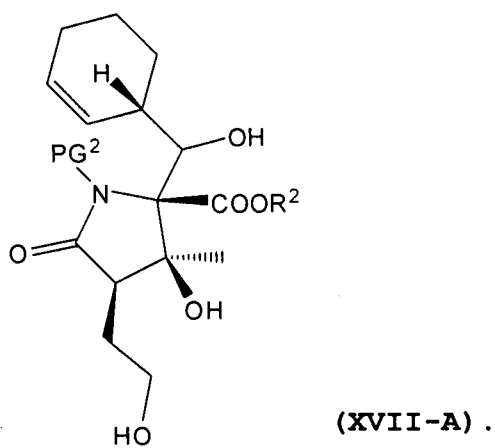
31. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27-30, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XIII-3) tiene la estructura y estereoquímica:



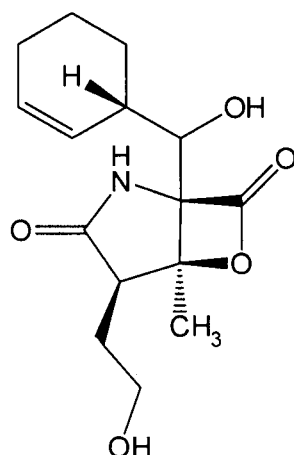
32. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 27-31, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XIV-3) tiene la estructura y estereoquímica:



33. El método de conformidad con cualquiera de las
 10 reivindicaciones 27-32, caracterizado porque el compuesto de
 la fórmula (XVII) tiene la estructura y estereoquímica:

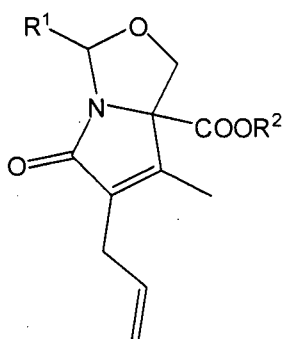


34. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 27-33, caracterizado porque el compuesto de
 la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica:

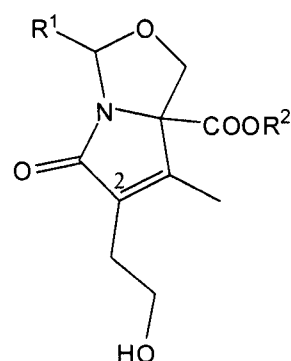


(XV-A) .

35. El método de conformidad con cualquiera de las
 10 reivindicaciones 8 a 34, caracterizado porque además
 comprende oxidar el doble enlace terminal del sustituyente
 alilo en C-2 de un compuesto de la fórmula (VI) a un aldehído
 y reducir el aldehído a un grupo hidroxilo para formar un
 compuesto de la fórmula (VII):



(VI) ,

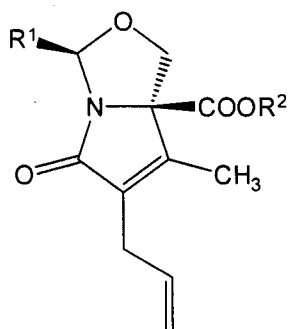


(VII)

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de
 25 hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un

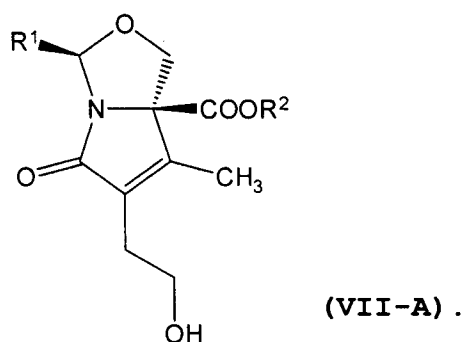
arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

5 36. El método de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:



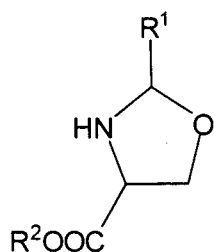
15

37. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 35-36, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:

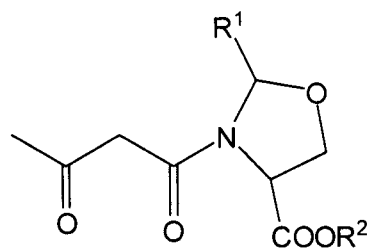


25

38. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-37, caracterizado porque además comprende:
 (a) reaccionar ácido acetoacético con un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2):

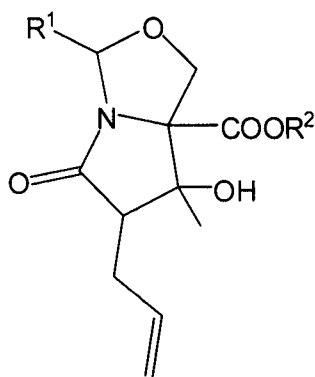


(I)



(III-2) ;

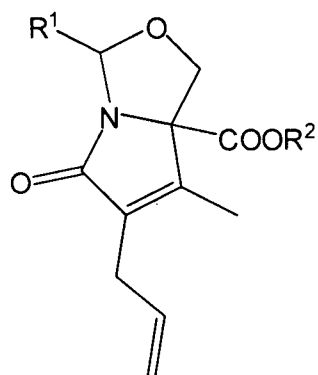
(b) alquilar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo y formar un compuesto de la fórmula (V) mediante una reacción aldol intramolecular:



(V) ; y

(c) deshidratar el compuesto de la fórmula (V) para formar un doble enlace entre C-2 y C-3 y dar un compuesto de la fórmula

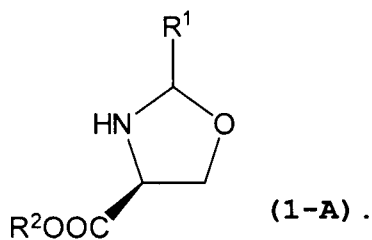
(VI):



(VI),

10 en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
15 sustituir o sustituido.

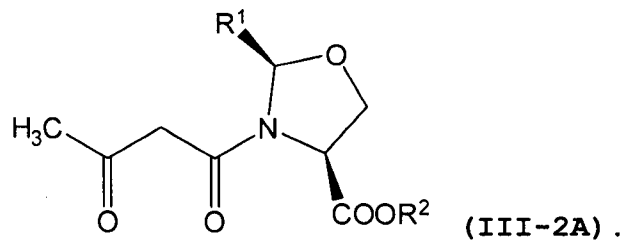
39. El método de conformidad con la reivindicación 38, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:



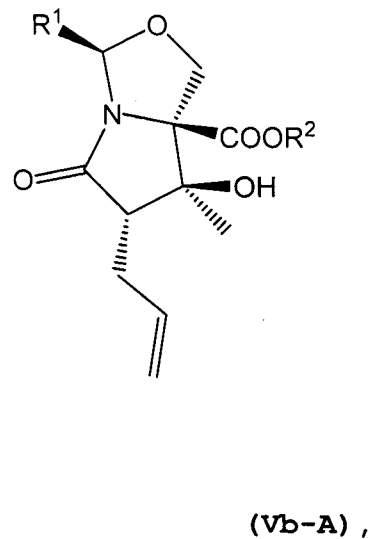
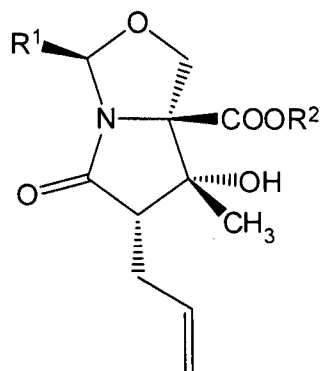
(1-A).

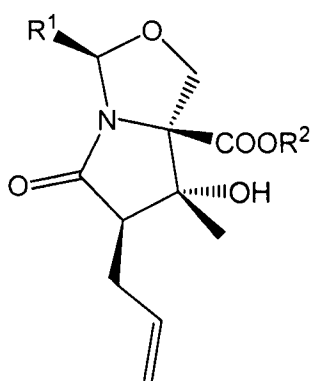
40. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 38-39, caracterizado porque el compuesto de

la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

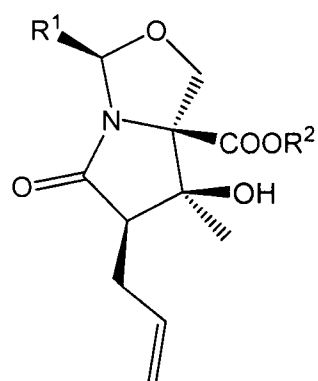


41. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-40, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (V) tiene una estructura y estereoquímica seleccionadas del grupo que consiste de:





(Vc-A)

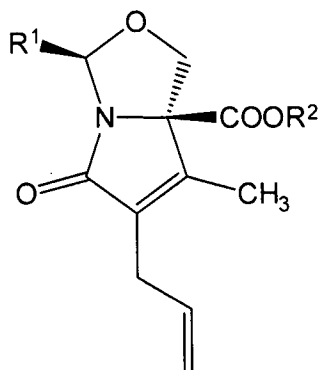


(Vd-A)

y

10

42. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 38-41, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:

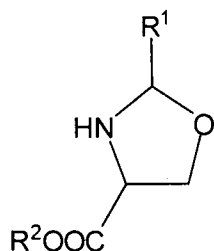


(VI-A) .

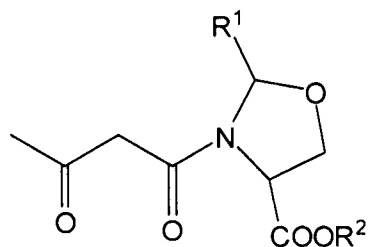
20

43. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-37, caracterizado porque además comprende:
(a) reaccionar ácido acetoacético con un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2); y

25

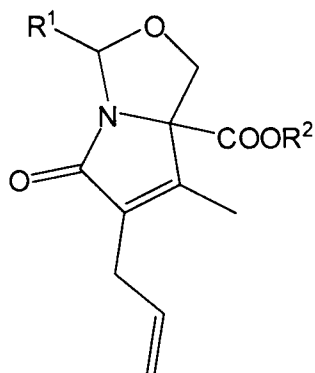


(I)



(III-2); y

(b) reaccionar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo y formar un compuesto de la fórmula (VI) mediante una reacción de condensación aldol intramolecular:



(VI)

en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

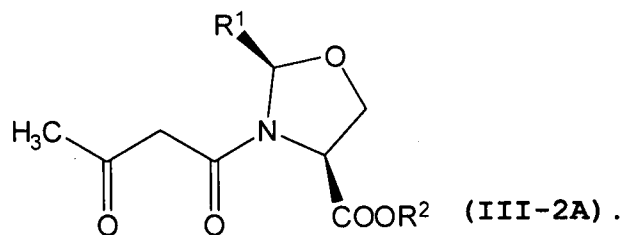
44. El método de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene

la estructura y estereoquímica:



45. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43-44, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

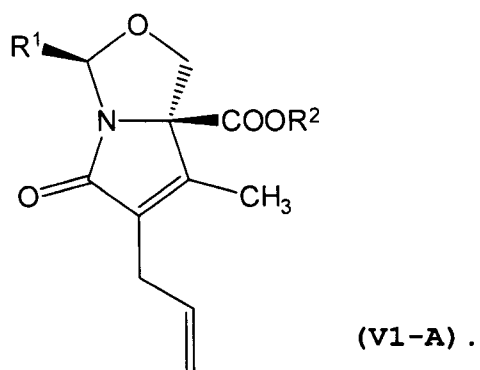
10



15

46. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 43-45, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:

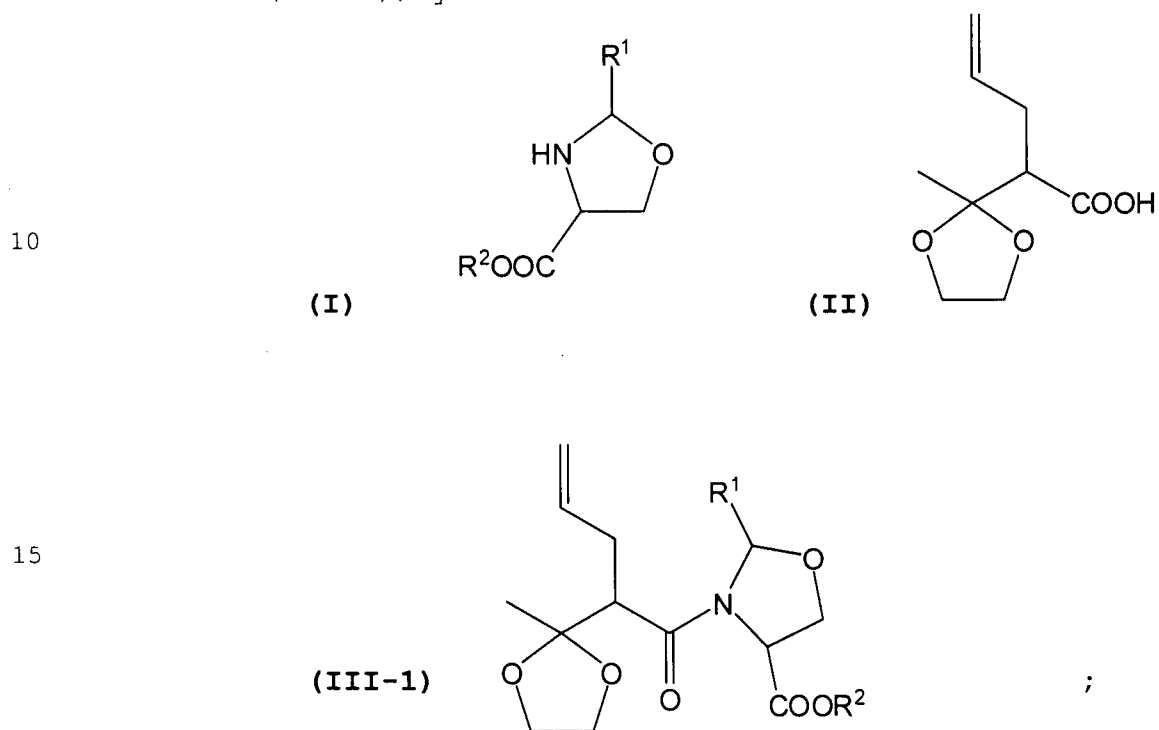
20



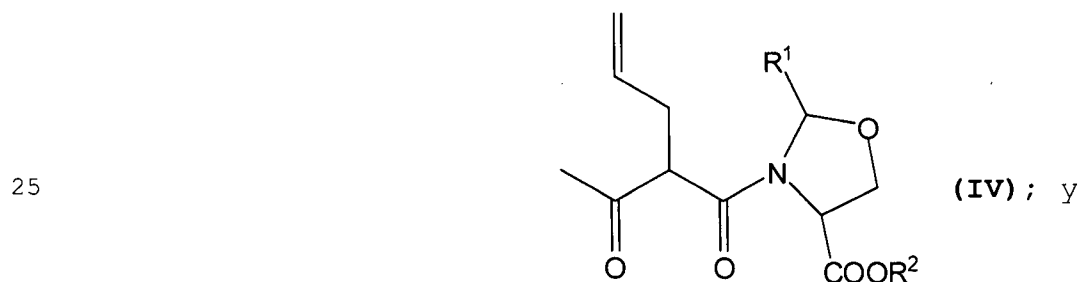
25

47. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-37, caracterizado porque además comprende:

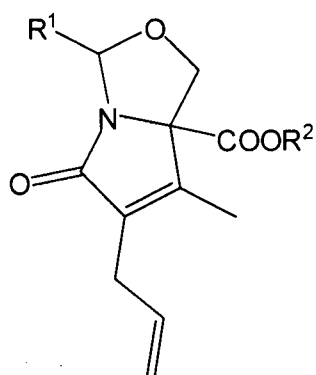
- (a) reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (II) para formar un compuesto de la fórmula (III-1); y



- (b) romper el anillo acetal heterocíclico de 5 miembros del compuesto de la fórmula (III-1) para formar un compuesto de la fórmula (IV):



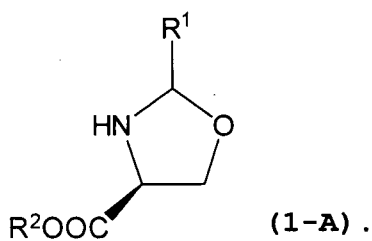
(c) formar un compuesto de la fórmula (VI) mediante una reacción de condensación aldol intramolecular del compuesto de la fórmula (IV):



(VI) ,

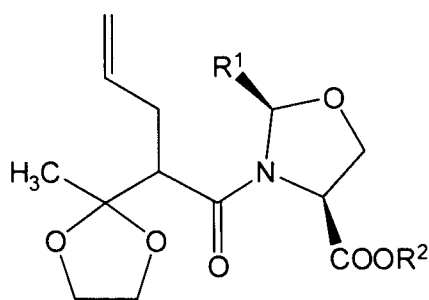
en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

48. El método de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:



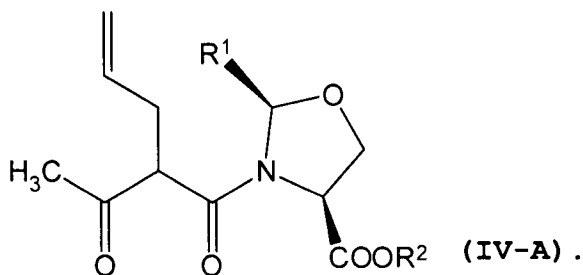
(1-A) .

49. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47-48, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III-1) tiene la estructura y estereoquímica:



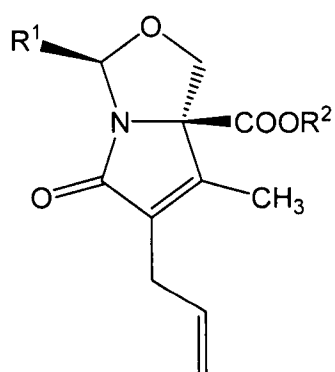
(III-1A).

50. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47-49, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura y estereoquímica:



(IV-A).

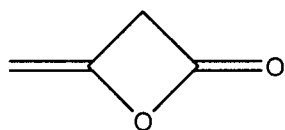
51. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 47-50, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:



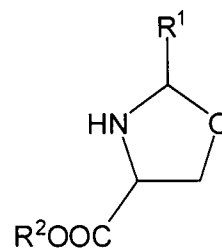
(VI-A) .

52. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-37, caracterizado porque además comprende:

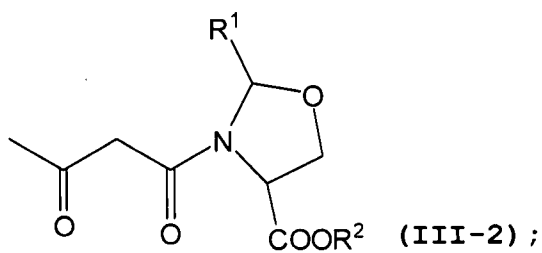
10 (a) agregar diceteno a un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2);



diceteno



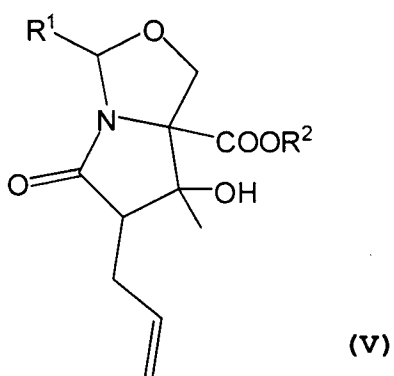
(I)



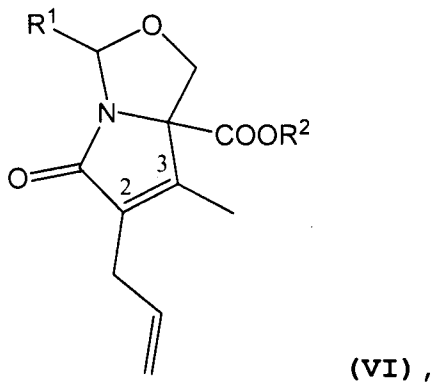
(III-2) ;

(b) alquilar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo y formar un compuesto de la fórmula (V) mediante una

reacción aldol intramolecular; y



10 (c) deshidratar el compuesto de la fórmula (V) para formar un
 doble enlace entre C-2 y C-3 y dar un compuesto de la fórmula
 (VI):



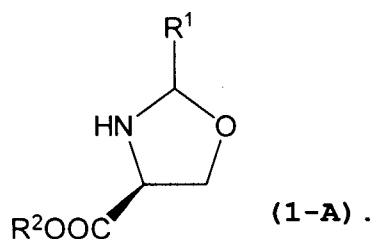
20

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno,
 un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
 sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste
 de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un
 25 arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin

sustituir o sustituido.

53. El método de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:

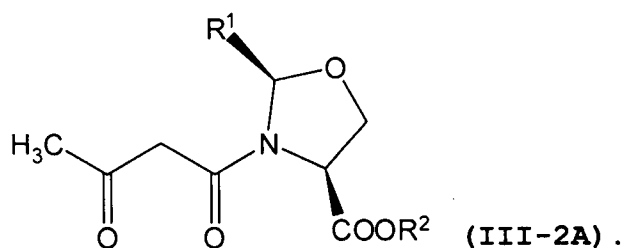
5



10

54. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52-53, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

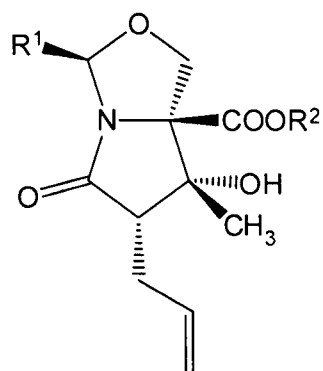
15



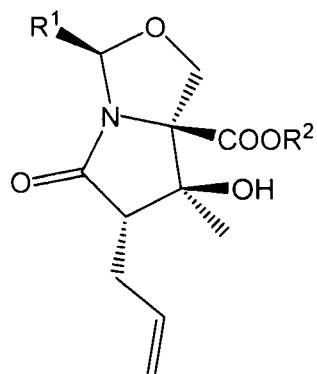
20

55. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52-54, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (V) tiene una estructura y estereoquímica seleccionadas del grupo que consiste de:

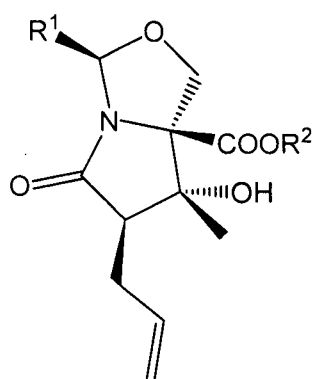
25



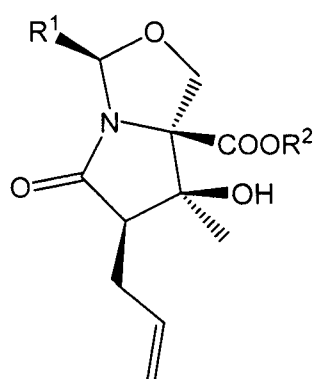
(Va-A)



(Vb-A)



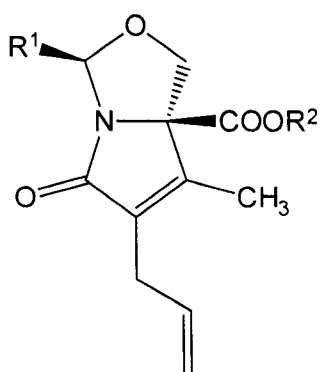
(Vc-A)



(Vd-A)

y

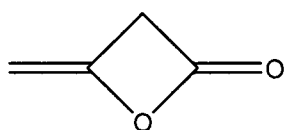
56. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 52-55, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:



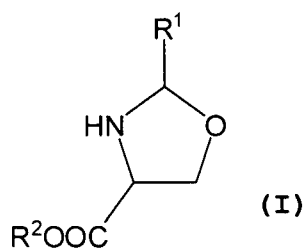
(V1-A)

57. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5-37, caracterizado porque además comprende:

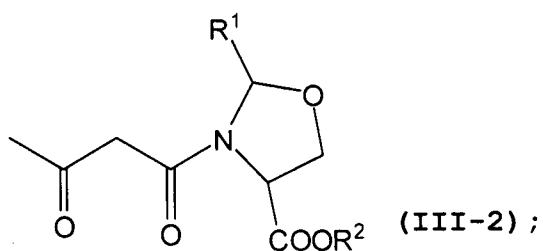
(a) agregar diceteno a un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2); y



diceteno

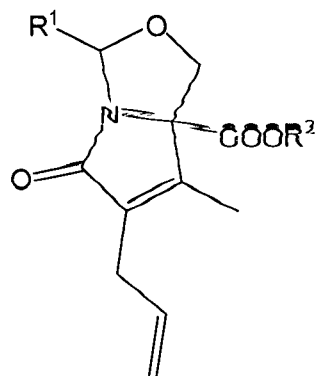


(I)



(III-2);

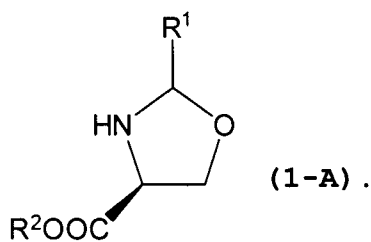
(b) reaccionar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo y formar un compuesto de la fórmula (VI) mediante una reacción de condensación aldol intramolecular:



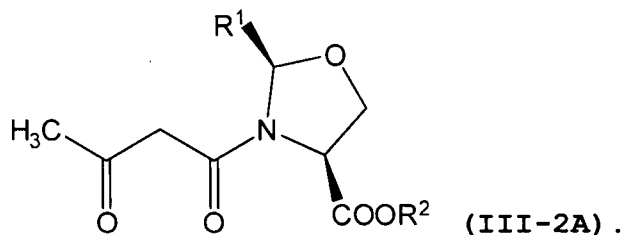
(VI),

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

58. El método de conformidad con la reivindicación 57, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:

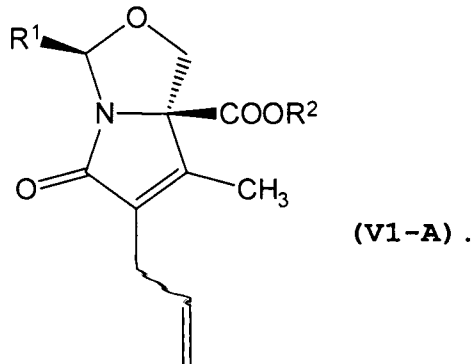


59. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57-58, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

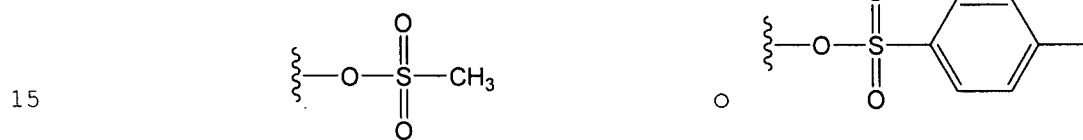


60. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 57-59, caracterizado porque el compuesto de

la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:



61. El método con conformidad con cualquiera de
 10 las reivindicaciones 5-60, caracterizado porque además
 comprende reemplazar el grupo hidroxilo primario C-13 del
 compuesto de la fórmula (XV) con un halógeno,

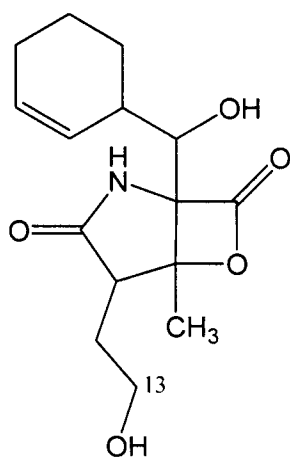


para formar un compuesto de la fórmula (XVI), en donde el
 compuesto de la fórmula (XV) y el compuesto de la fórmula
 (XVI) tienen las siguientes estructuras:

20

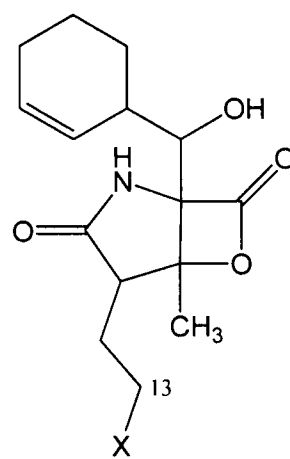
25

5



10

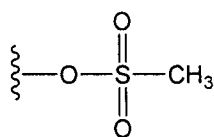
(XV)



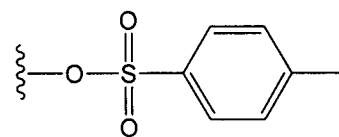
(XVI)

en donde X es un halógeno,

15

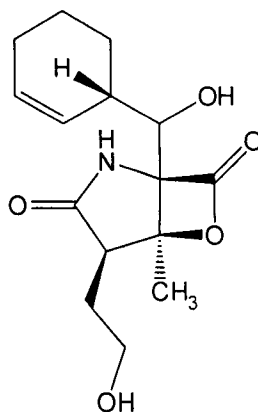


o



62. El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:

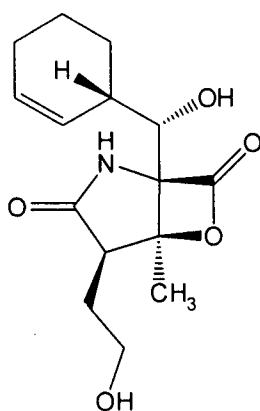
20



25

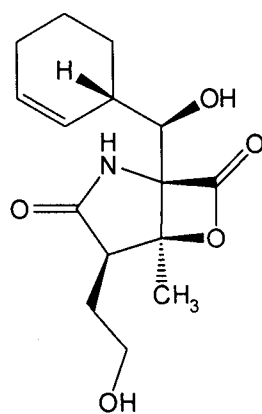
(XV-A) .

63. El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV-A-1) .

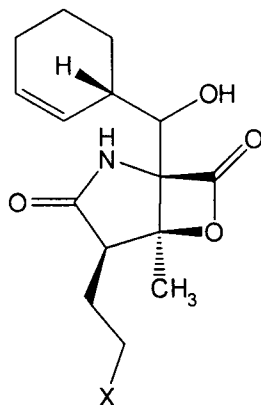
64. El método de conformidad con la reivindicación 61, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV-A-2) .

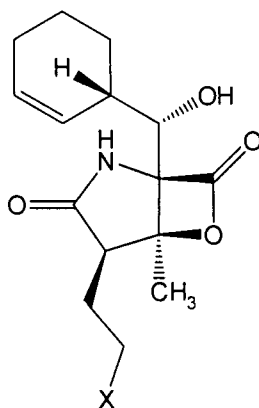
65. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-64, caracterizado porque el compuesto de

la fórmula (XVI) tiene la estructura:



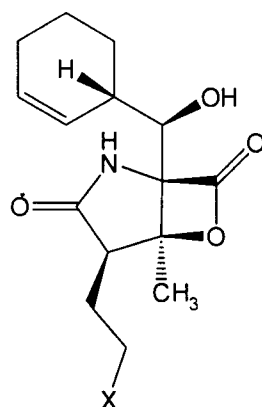
(XVI-A) .

66. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-64, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-A-1) .

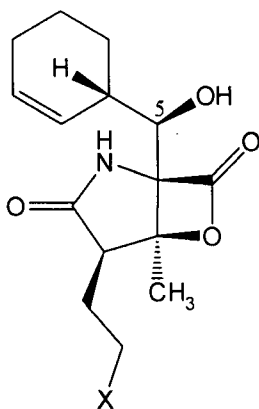
67. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-64, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



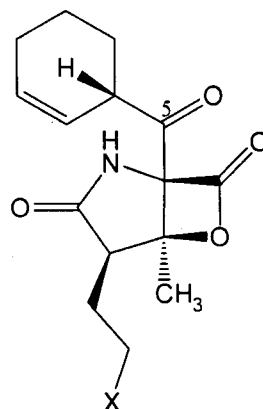
(XVI-A-2) .

68. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 61-67, caracterizado porque X es cloro.

69. El método de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque además comprende las etapas de: (1) oxidar el grupo hidroxilo primario C-5 del compuesto de la fórmula (XVI-A-2) para formar un compuesto de la fórmula (XVIII-A)



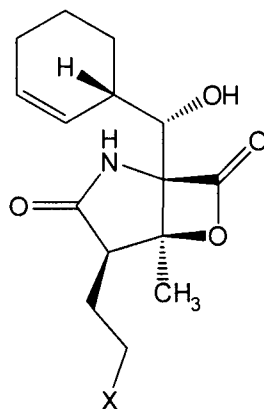
(XVI-A-2)



(XVIII-A) ;

(2) reducir el grupo ceto conectado a C-5 del compuesto de la fórmula

(XVIII-A) para formar un compuesto de la fórmula (XVI-A-1)



(XVI-A-1).

70. El método de conformidad con cualquiera de las
 10 reivindicaciones 12-18, caracterizado porque PG^1 se elige del
 grupo que consiste de un arilcarbonilo substituido o sin
 substituir; un alquilcarbonilo substituido o sin substituir;
 un arilalquilcarbonilo substituido o sin substituir; un
 alcoxycarbonilo substituido o sin substituir; un
 15 ariloxycarbonilo substituido o sin substituir; un metil éter
 substituido; un etil éter substituido; un bencilo
 substituido o substituido; un éter tetrahidropirani-
 lo; un éter sililo, un éster, un carbonato, y un sulfonato.

71. El método de conformidad con cualquiera de las
 20 reivindicaciones 12-18, caracterizado porque PG^1 es un
 bencilo sin sustituir o un bencilo sustituido.

72. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 12-34, caracterizado porque PG^2 se elige del
 grupo que consiste de un arilcarbonilo substituido o sin
 25 substituir; un alquilcarbonilo substituido o sin substituir;

un arilalquilcarbonilo substituido o sin substituir; un
alcoxicarbonilo substituido o sin substituir; un
ariloxicarbonilo substituido o sin substituir; un metil éter
substituido; un etil éter substituido; un bencilo substituido
5 o substituido; un éter tetrahidropiraniilo; un éter sililo, un
éster, un carbonato, y un sulfonato.

73. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 12-34, caracterizado porque PG^2 es un
bencilo sin sustituir o un bencilo substituido.

10 74. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 12-18, caracterizado porque PG^3 se elige del
grupo que consiste de un arilcarbonilo substituido o sin
substituir; un alquilcarbonilo substituido o sin substituir;
un arilalquilcarbonilo substituido o sin substituir; un
15 alcoxicarbonilo substituido o sin substituir; un
ariloxicarbonilo substituido o sin substituir; un metil éter
substituido; un etil éter substituido; un bencilo substituido
o substituido; un éter tetrahidropiraniilo; un éter sililo, un
éster, un carbonato, y un sulfonato.

20 75. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 12-18, caracterizado porque PG^3 es un
bencilo sin sustituir o un bencilo substituido.

25 76. El método de conformidad con cualquiera de las
reivindicaciones 27-34, caracterizado porque PG^4 se elige del
grupo que consiste de un arilcarbonilo substituido o sin

substituir; un alquilcarbonilo substituido o sin substituir;
 un arilalquilcarbonilo substituido o sin substituir; un
 alcoxicarbonilo substituido o sin substituir; un
 ariloxicarbonilo substituido o sin substituir; un metil éter
 5 substituido; un etil éter substituido; un bencilo substituido
 o substituido; un éter tetrahidropiraniilo; un éter sililo, un
 éster, un carbonato, y un sulfonato.

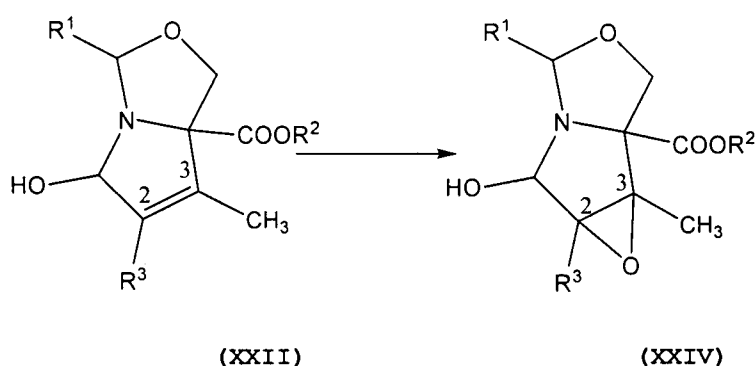
77. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 27-34, caracterizado porque PG^4 es un
 10 bencilo sin substituir o un bencilo substituido.

78. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 12-77, caracterizado porque: la porción
 órgano-metálica se selecciona del grupo que consiste de (2-
 ciclohexenil)- MgR^4 , (2-ciclohexenil)- ZnR^4 , 2-ciclohexenil-Li,
 15 (2-ciclohexenil) $_p$ -B(R^4) $_{3-p}$, y (2-ciclohexenil) $_q$ -Sn(R^4) $_{4-q}$; R^4 se
 elige del grupo que consiste de halógeno, o variantes
 substituidas o sin substituir de los siguientes: alquilo,
 alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, isopinocanfenil,
 hidroxil, alcoxi, y carbonilalcoxi, en donde si más de un R^4
 20 está presente, los grupos R^4 pueden unirse opcionalmente en
 conjunto para formar un opcionalmente substituido
 cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroalquilo o anillo
 heteroalquenilo; p es un entero de 1 a 3; y q es un entero de
 1 a 4.

25 79. El método de conformidad con la reivindicación

78, caracterizado porque la porción órgano-metálica es (2-ciclohexenil)-ZnCl.

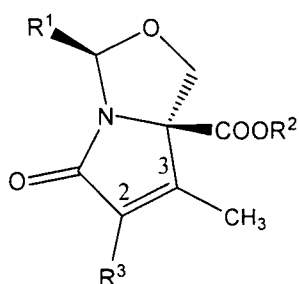
80. Un método para formar un compuesto de la fórmula (XXIV) que comprende oxidar un compuesto de la fórmula (XXII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIV):



en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; y R^3 se elige del grupo que consiste de un C_{1-24} alquilo sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alquenilo sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alquinilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquenilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un aril(C_{1-6}

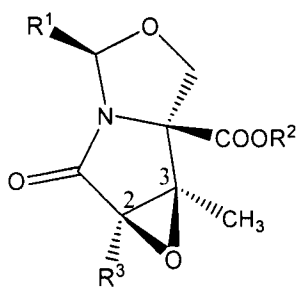
alquilo) sin sustituir o sustituido y un heteroaril (C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido.

81. El método de conformidad con la reivindicación 80, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura y estereoquímica:



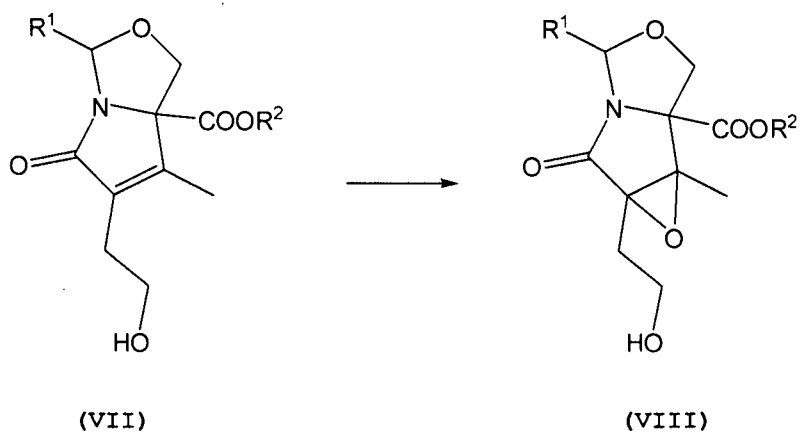
(XXII-A).

82. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 80-81, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura y estereoquímica:



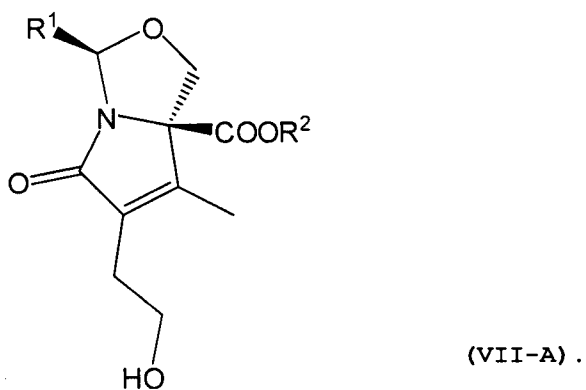
(XXIV-A).

83. Un método para formar un compuesto de la fórmula (VIII), que comprende oxidar un compuesto de la fórmula (VII) para formar un compuesto de la fórmula (VIII):



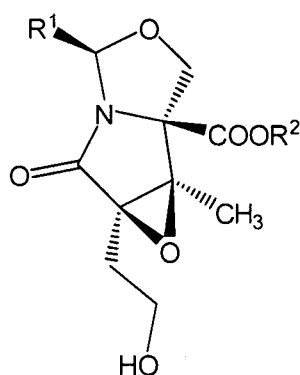
en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

84. El método de conformidad con la reivindicación 83, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:



85. El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 83-84, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:



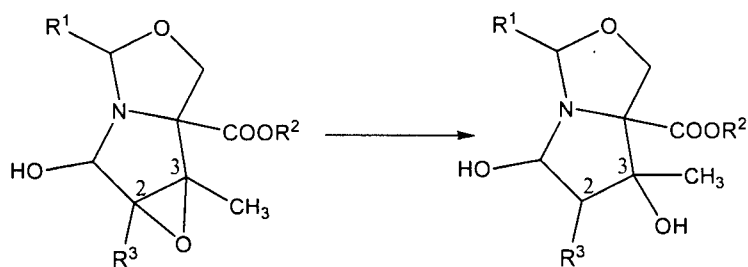
(VIII-A).

86. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 80-85, caracterizado porque el epóxido se forma de manera estereoselectiva.

87. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 80-86, caracterizado porque el epóxido se forma utilizando un peróxido.

88. El método de conformidad con la reivindicación 87, caracterizado porque el peróxido es ter-butil hidroperóxido.

89. Un método para formar un compuesto de la fórmula (XXV) que comprende romper el epóxido de un compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula (XXV):

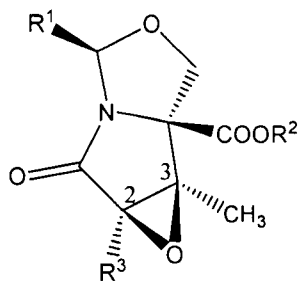


(XXIV)

(XXV)

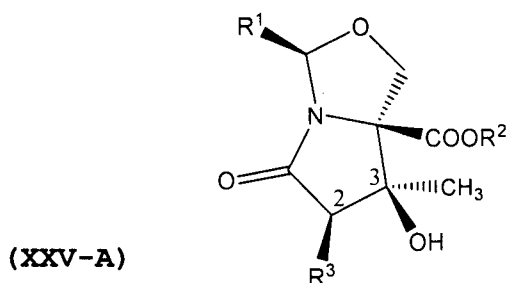
en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; y R^3 se elige del grupo que consiste de un C_{1-24} alquilo sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alqueno sin sustituir o sustituido, un C_{1-24} alquino sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalqueno sin sustituir o sustituido, un C_{3-24} cicloalquino sin sustituir o sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido y un heteroaril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido.

90. El método de conformidad con la reivindicación 89, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura y estereoquímica:

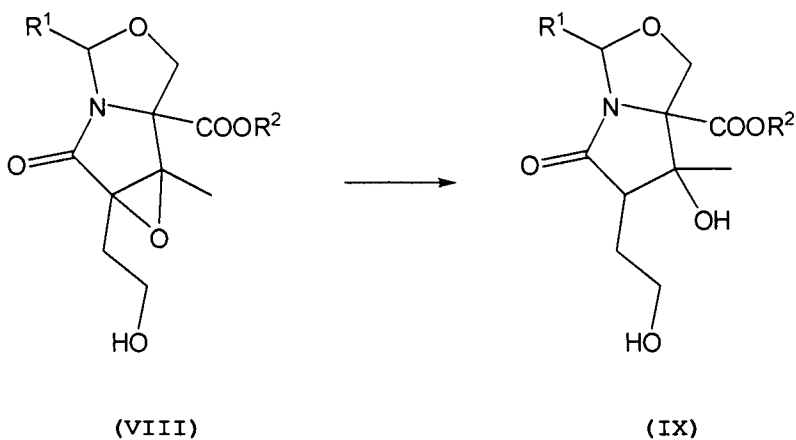


(XXIV-A) .

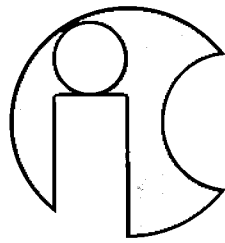
91. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 89-90, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura y estereoquímica:



92. Un método para formar un compuesto de la fórmula (IX) que comprende romper el epóxido de un compuesto de la fórmula (VIII) para formar un compuesto de la fórmula (IX):



en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin



Industria y Comercio
S U P E R I N T E N D E N C I A

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 10-121512

54. TÍTULO 2/2

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE _____

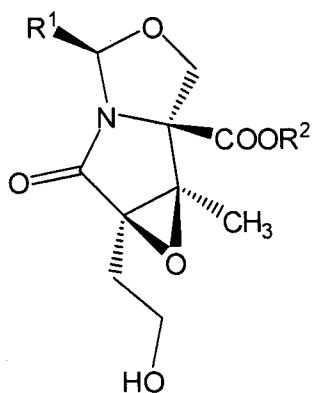
DOMICILIO _____

74. APODERADO _____

22. BOGOTÁ, D.C., _____

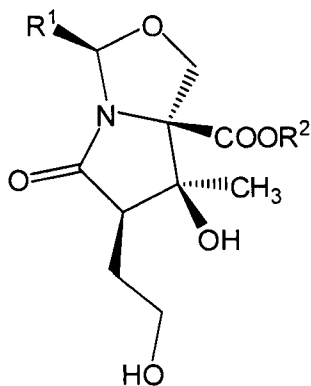
sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

5 93. El método de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura y estereoquímica:



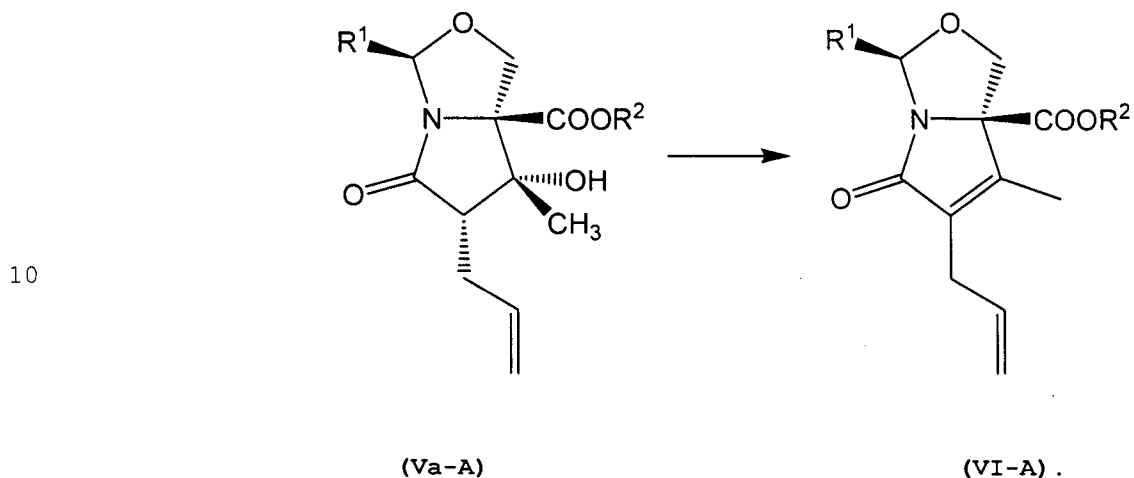
(VIII-A) .

15 94. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 92-93, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura y estereoquímica:



(IX-A) .

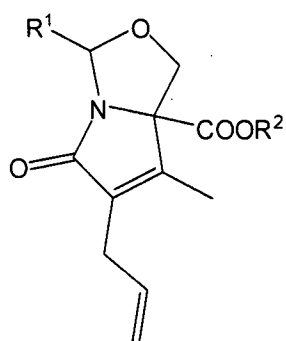
95. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI-A) caracterizado porque comprende deshidratar un compuesto de la fórmula (Va-A) para formar un compuesto de la fórmula (VI-A):



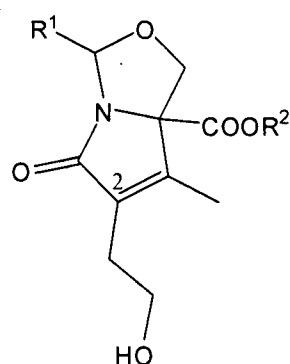
15 en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

20 96. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VII), caracterizado porque comprende oxidar el doble enlace terminal del sustituyente alilo en C-2 de un compuesto de la fórmula (VI) a un aldehído y reducir el aldehído a un grupo hidroxí para formar un compuesto de la fórmula (VII):

25



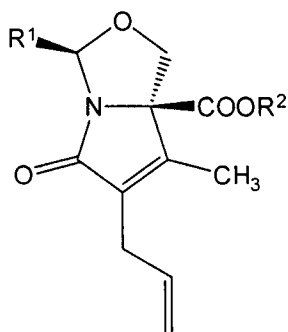
(VI)



(VII)

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

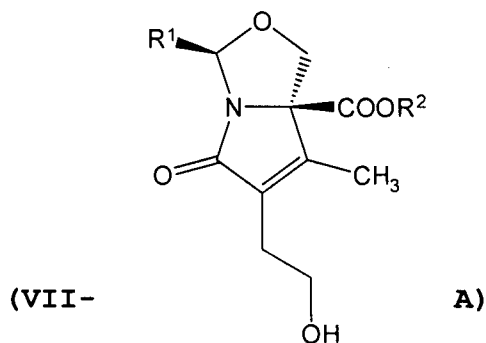
97. El método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:



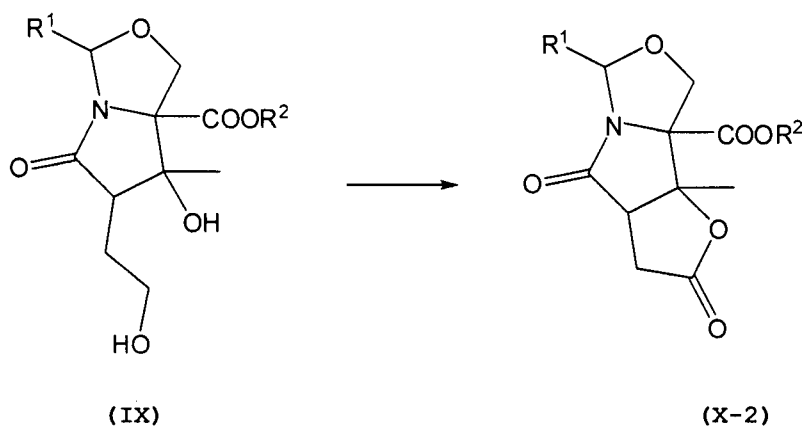
(VI-A).

98. El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 96-97, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:



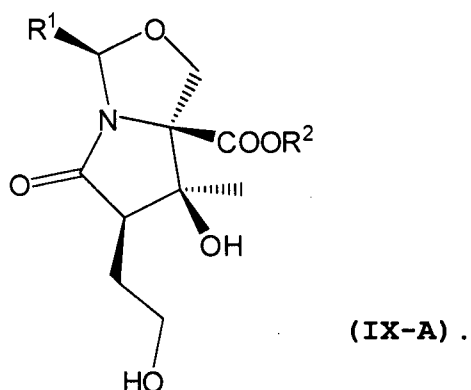
99. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (X-2) que comprende oxidar el grupo hidroxilo primario C-13 del compuesto de la fórmula (IX) y formar una lactona de 5-miembros mediante una reacción de ciclización intramolecular:



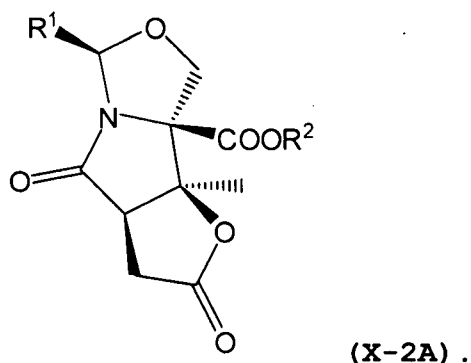
en donde R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin

sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

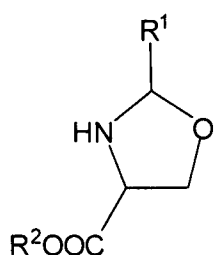
5 100. El método de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura y estereoquímica:



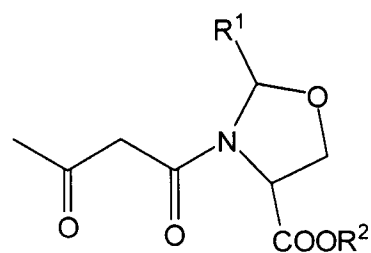
15 101. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 96-100, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (X-2) tiene la estructura y estereoquímica:



102. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI) caracterizado porque comprende: (a) reaccionar ácido acetoacético con un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2):

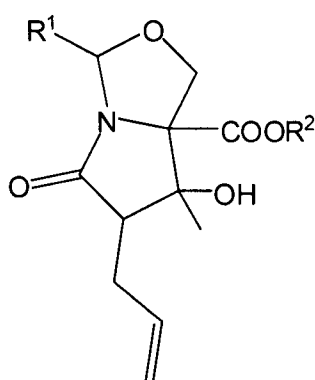


(I)



(III-2) ;

(b) alquilar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo y formar un compuesto de la fórmula (V) mediante una reacción aldol intramolecular:

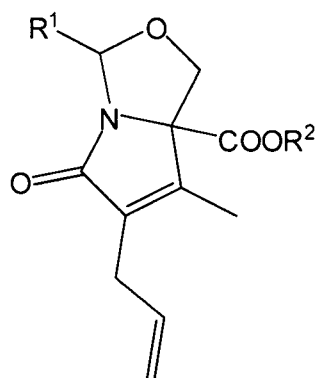


(V) ; y

(c) deshidratar el compuesto de la fórmula (V) para formar un doble enlace entre C-2 y C-3 y dar un compuesto de la fórmula

25

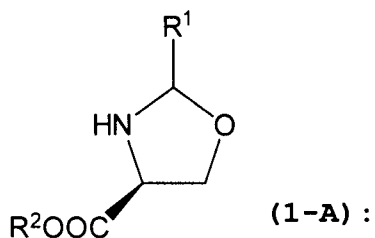
(VI):



(VI) .

10 en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R² se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
15 sustituir o sustituido.

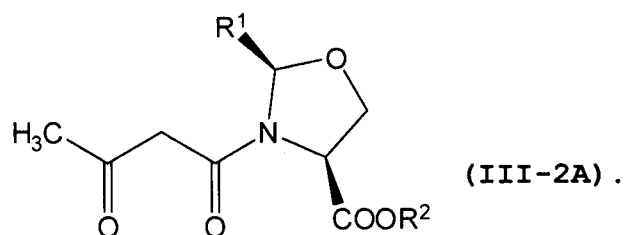
103. El método de conformidad con la reivindicación 102, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:



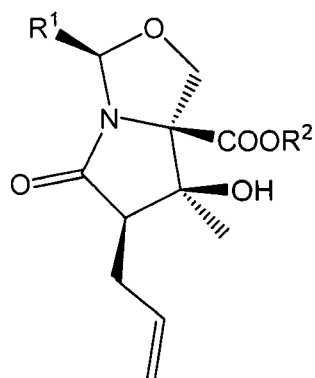
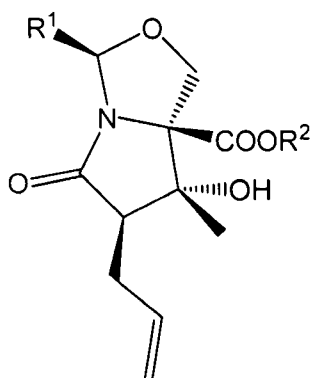
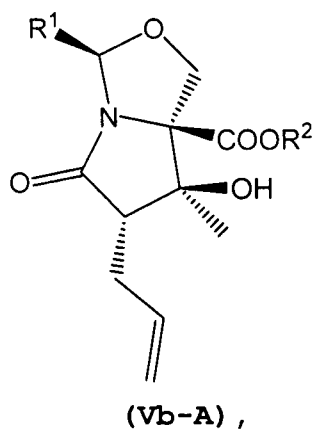
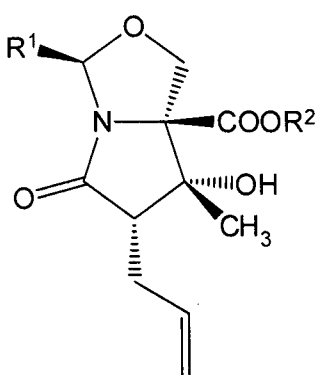
(1-A) :

104. El método de conformidad con cualquiera de
25 las reivindicaciones 102-103, caracterizado porque el

compuesto de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

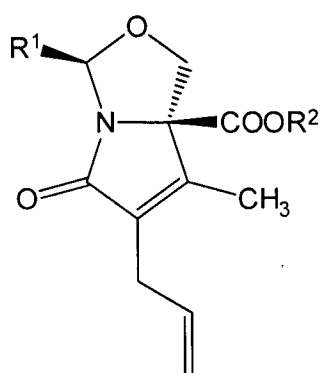


105. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 102-104, caracterizado porque el
10 compuesto de la fórmula (V) tiene una estructura y estereoquímica seleccionadas del grupo que consiste de:



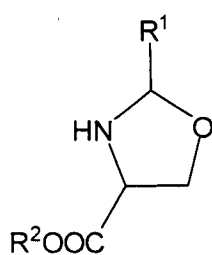
y

106. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 102-105, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:

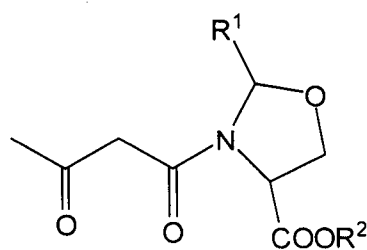


(VI-A)

107. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI) caracterizado porque comprende: (a) reaccionar ácido acetoacético con un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2); y

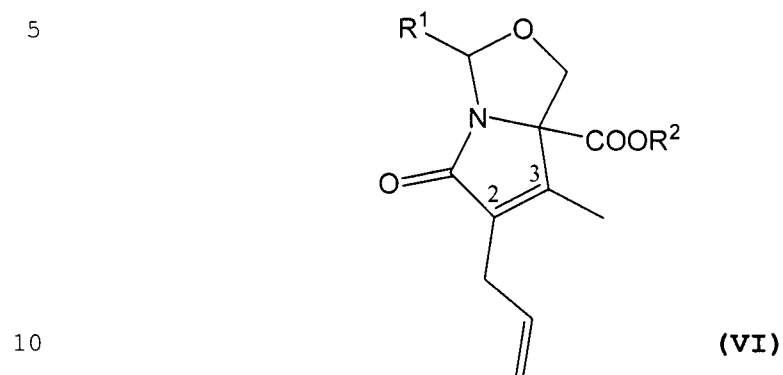


(I)



(III-2); y

(b) reaccionar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo y formar un compuesto de la fórmula (VI) mediante una reacción de condensación aldol intramolecular:

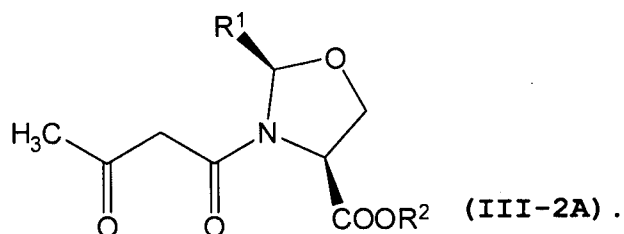


en donde R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

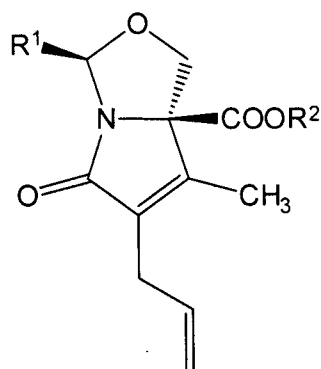
108. El método de conformidad con la reivindicación 107, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:



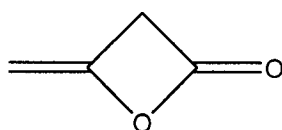
109. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 107-108, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:



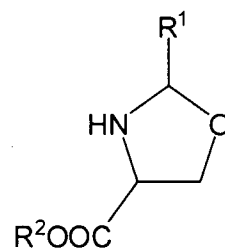
110. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 107-109, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:



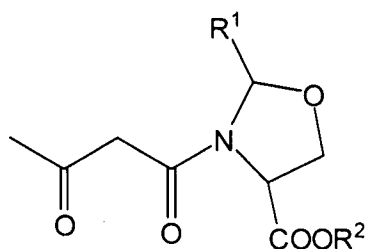
111. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI) caracterizado porque comprende: (a) agregar diceteno a un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2);



diceteno

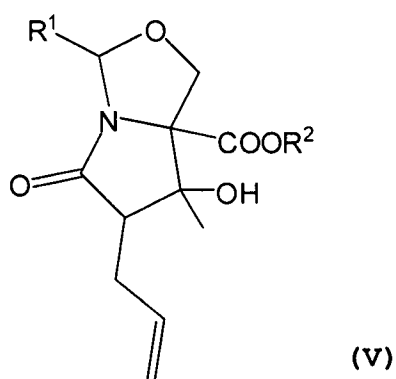


(I)



(III-2) ;

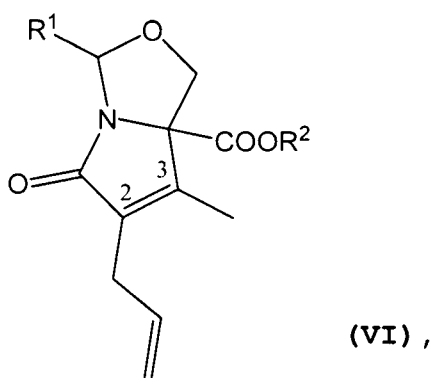
- 15 (b) alquilar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo para formar un compuesto de la fórmula (V) mediante una reacción aldol intramolecular; y



(V)

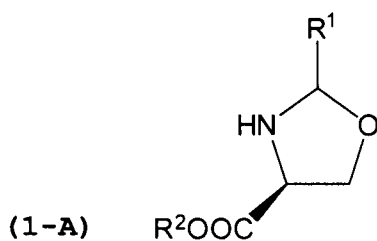
- 25 (c) deshidratar el compuesto de la fórmula (V) para formar un

compuesto de la fórmula (VI) para formar un doble enlace entre C-2 y C-3 y dar un compuesto de la fórmula (VI):



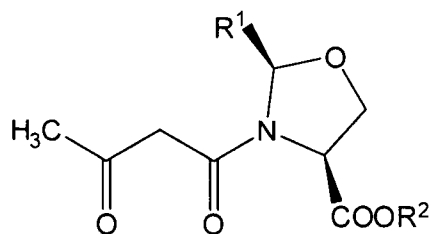
10 en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R² se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
15 sustituir o sustituido.

112. El método de conformidad con la reivindicación 111, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:



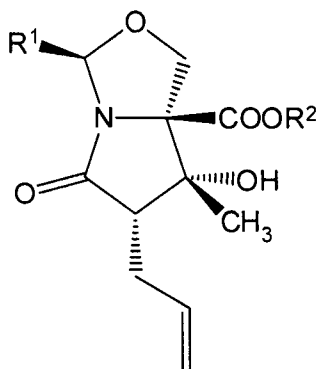
113. El método de conformidad con cualquiera de las
25 reivindicaciones 111-112, caracterizado porque el compuesto

de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

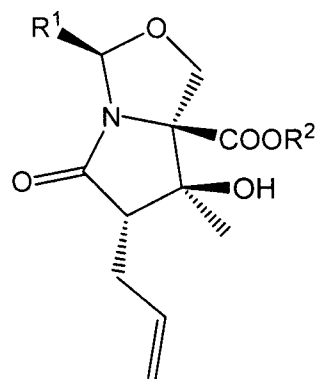


(III-2^a).

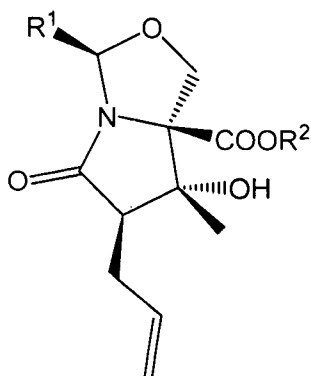
114. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 111-113, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (V) tiene una estructura y estereoquímica seleccionadas del grupo que consiste de:



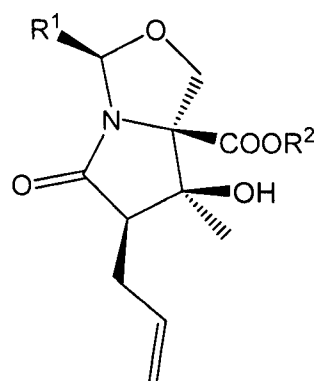
(Va-A) ,



(Vb-A) ,

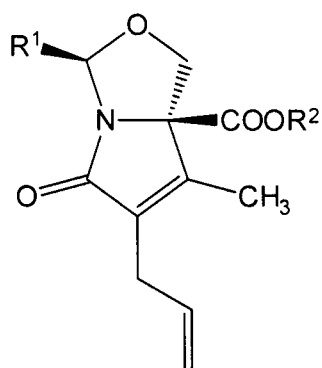


(Vc-A)



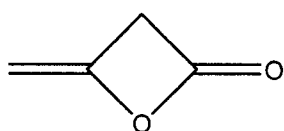
y (Vd-A)

115. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 111-114, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:

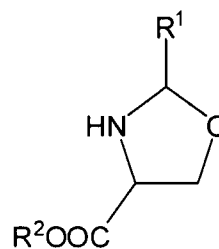


(VI-A) .

116. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI) caracterizado porque comprende: (a) agregar diceteno a un compuesto de la fórmula (I) para formar un compuesto de la fórmula (III-2); y

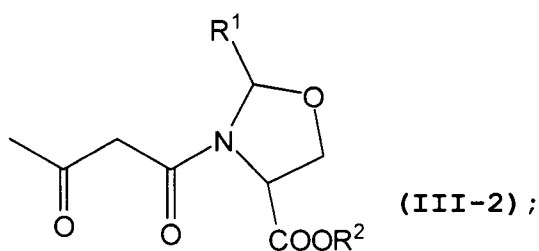


diceteno



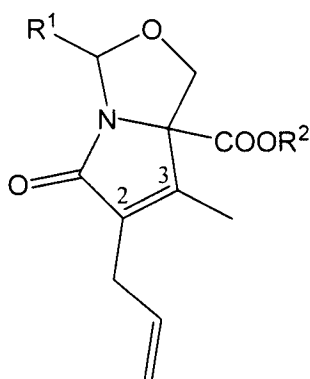
(I)

5



(b) alquilar el compuesto de la fórmula (III-2) con bromuro de alilo formando un compuesto de la fórmula (VI) mediante una reacción aldol intramolecular:

10



15

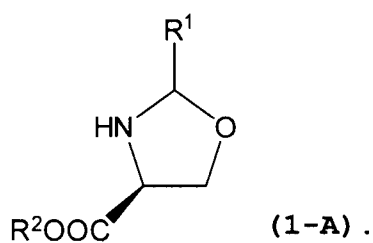
(VI)

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

117. El método de conformidad con la reivindicación 116, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:

25

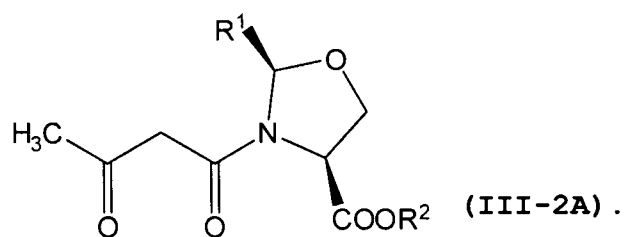
5



10

118. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 116-117, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (III-2) tiene la estructura y estereoquímica:

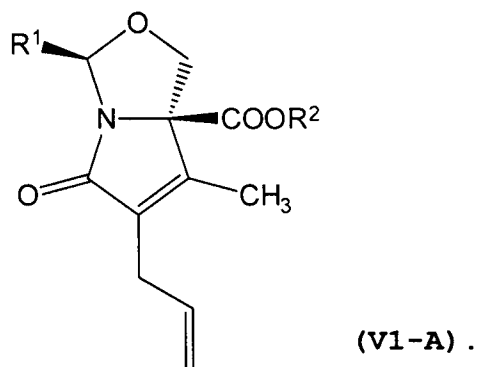
15



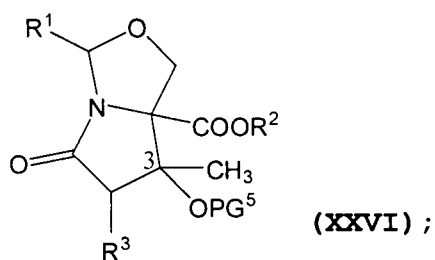
20

119. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 116-118, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura y estereoquímica:

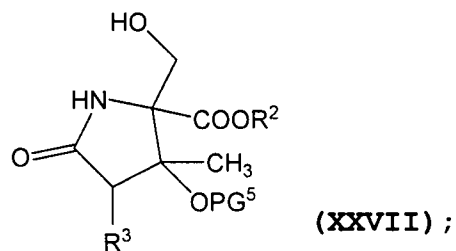
25



120. El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque además comprende: (c) proteger el alcohol terciario del compuesto de la fórmula (XXV) conectado a C-3 con un grupo protector apropiado para formar un compuesto de la fórmula (XXVI);

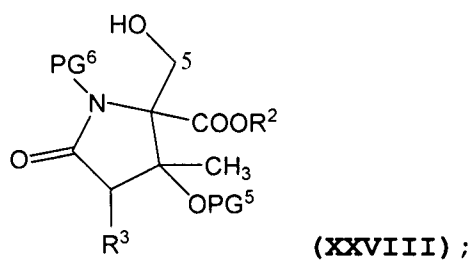


(d) romper el grupo aminal del compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVII):



(e) proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XXVII) con PG⁶ para formar un compuesto de la fórmula (XXVIII):

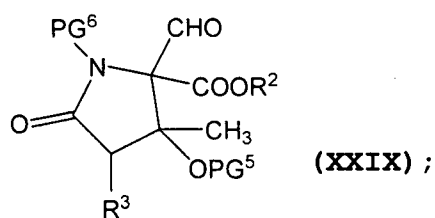
5



10

(f) oxidar el grupo hidroxí primario C-5 del compuesto de la fórmula (XXVIII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIX):

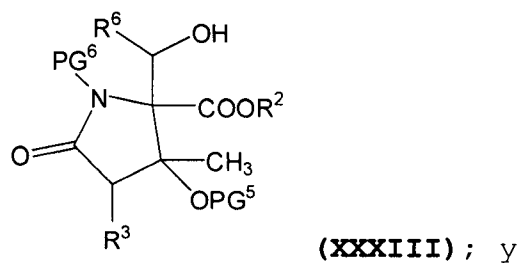
15



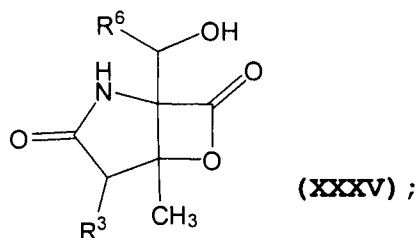
20

(e) reaccionar el compuesto de la fórmula (XXIX) con una porción organometálica que comprende una porción R⁶ para formar un compuesto de la fórmula (XXXIII):

25



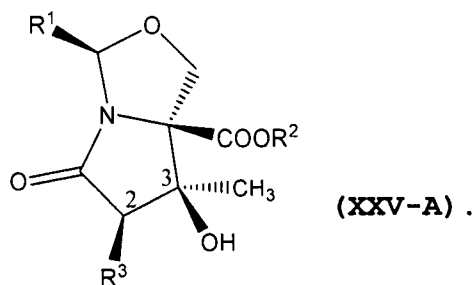
(f) retirar PG⁵ y PG⁶ en el compuesto de la fórmula (XXXIII) y formar un anillo beta-lactona para dar un compuesto de la fórmula (XXXV):



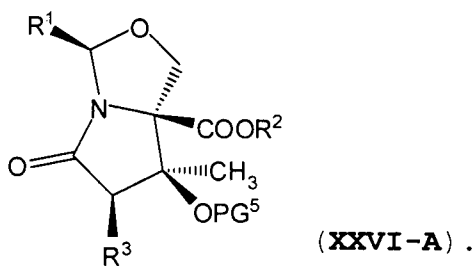
en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno,
 10 un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
 sustituir o sustituido; R² se elige del grupo que consiste de
 hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un
 arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
 sustituir o sustituido; R³ se elige del grupo que consiste de
 15 un C₁₋₂₄ alquilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquenilo
 sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquinilo sin sustituir o
 sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un
 heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquilo
 sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquenilo sin
 20 sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquinilo sin sustituir
 o sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido
 y un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido; R⁶
 se elige del grupo que consiste de un C₁₋₂₄ alquilo sin
 sustituir o sustituido, un C₂₋₂₄ alquenilo sin sustituir o
 25 sustituido, un C₂₋₂₄ alquinilo sin sustituir o sustituido, un

C₃₋₂₄ cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalqueno sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un heterociclilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido, un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄ cicloalquil(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido y un heterociclil(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o sustituido; y PG⁵ y PG⁶ son cada uno un grupo protector separado.

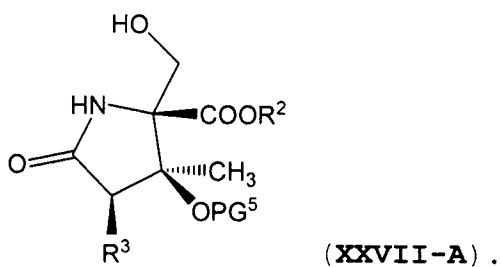
121. El método de conformidad con la reivindicación 120, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura y estereoquímica:



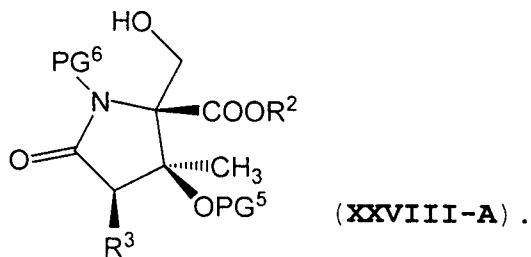
122. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 120-121, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura y estereoquímica:



123. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 120-122, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura y estereoquímica:

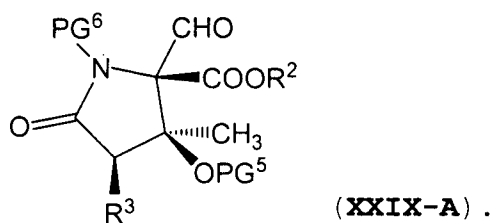


124. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 120-123, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura y estereoquímica:

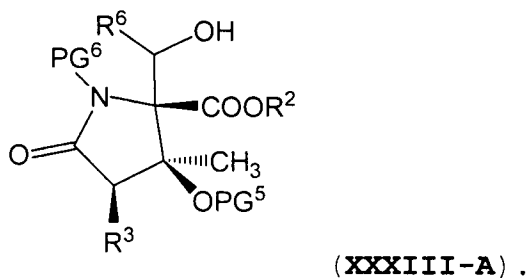


125. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 120-124, caracterizado porque el compuesto

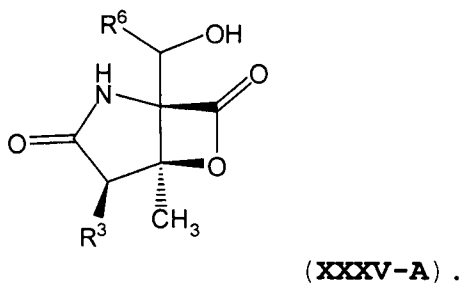
de la fórmula (XXIX) tiene la estructura y estereoquímica:



126. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 120-125, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXXIII) tiene la estructura y estereoquímica:

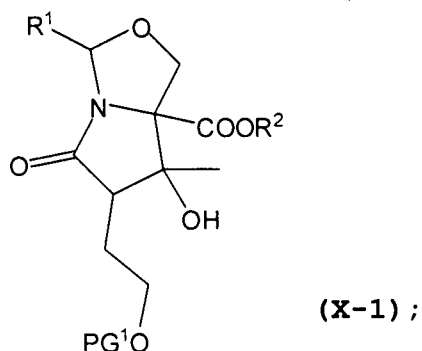


127. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 120-126, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (XXXV) tiene la estructura y estereoquímica:

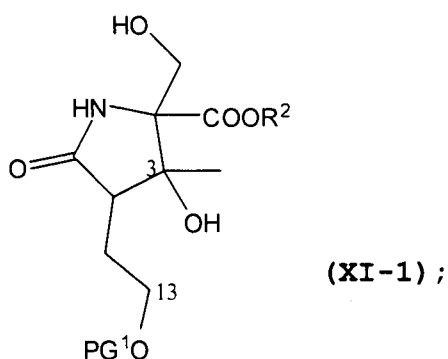


128. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, caracterizado porque además comprende:

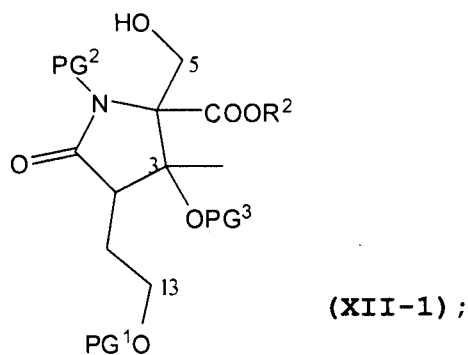
(a) proteger el grupo hidroxilo primario C-13 del compuesto de la fórmula (IX) con PG^1 para formar un compuesto de la fórmula (X-1):



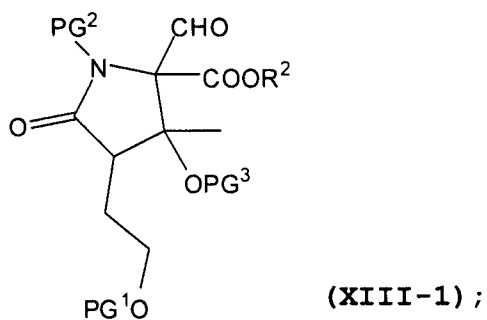
(b) romper el grupo amina del compuesto de la fórmula (X-1) para formar el compuesto de la fórmula (XI-1):



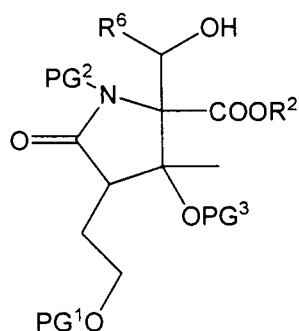
(c) proteger el grupo hidroxilo terciario C-3 del compuesto de la fórmula (XI-1) con PG^3 y proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XI-1) con PG^2 para formar un compuesto de la fórmula (XII-1):



10 (d) oxidar el grupo hidroxí primario C-5 del compuesto de la fórmula (XII-1) para formar un compuesto de la fórmula (XIII-1):

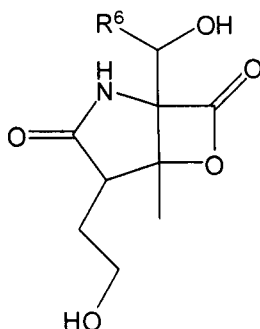


20 (e) reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII-1) con una porción organometálica que comprende una porción R^6 para formar un compuesto de la fórmula (XXXII-1):



(XXXII-1); y

(f) retirar PG^1 , PG^2 y PG^3 de un compuesto de la fórmula (XXXII-1) y formar un anillo beta-lactona para dar un compuesto de la fórmula (XXXIV):

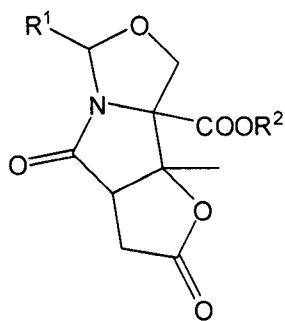


(XXXIV);

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido; R^6 se elige del grupo que consiste de un $C_{1-C_{24}}$ alquilo sin sustituir o sustituido, un $C_{2-C_{24}}$

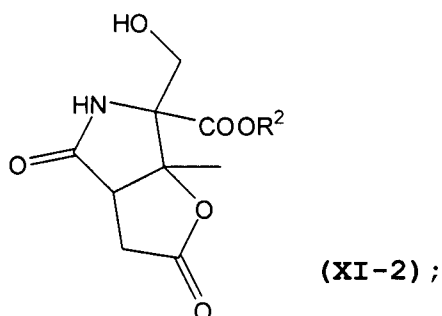
alquenilo sin sustituir o sustituido, un C₂-C₂₄ alquinilo sin
 sustituir o sustituido, un C₃-C₂₄ cicloalquilo sin sustituir o
 sustituido, un C₃-C₂₄ cicloalquenilo sin sustituir o
 sustituido, un C₃-C₂₄ cicloalquinilo sin sustituir o
 5 sustituido, un heterociclilo sin sustituir o sustituido, un
 arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin
 sustituir o sustituido, un aril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o
 sustituido, un heteroaril(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o
 sustituido, un C₃-C₂₄ cicloalquil(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o
 10 sustituido y un heterociclil(C₁₋₆ alquilo) sin sustituir o
 sustituido; y PG¹, PG² y PG³ son cada uno un grupo protector
 separado.

129. El método de conformidad con cualquiera de las
 reivindicaciones 8-11, caracterizado porque además comprende:
 15 (a) oxidar el grupo hidroxilo primario C-13 del compuesto de la
 fórmula (IX) y formar una lactona de 5-miembros mediante una
 reacción de ciclización intramolecular para dar un compuesto
 de la fórmula (X-2):

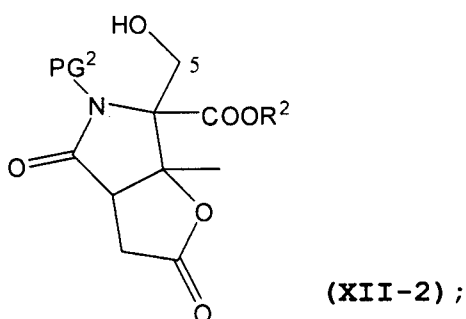


(X-2);

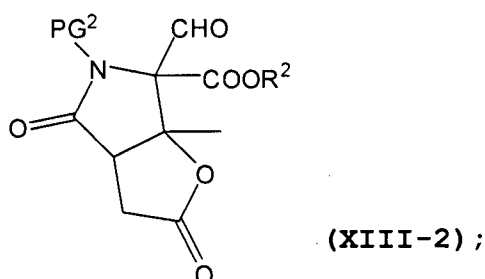
(b) romper el grupo aminor del compuesto de la fórmula (X-2) para formar un compuesto de la fórmula (XI-2):



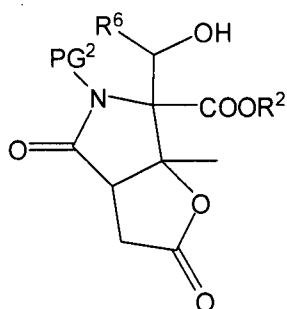
10 (c) proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XI-2) con PG² para formar un compuesto de la fórmula (XII-2):



20 (d) oxidar el grupo hidroxil primario C-5 del compuesto de la fórmula (XII-2) para formar un compuesto de la fórmula (XIII-2):

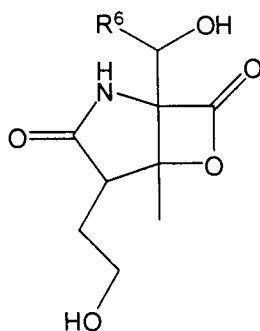


(e) reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII-2) con una porción organometálica que comprende una porción R^6 para formar un compuesto de la fórmula (XXXII-2):



(XXXII-2);

(f) romper la lactona de 5-miembros del compuesto de la fórmula (XXXII-2), retirar PG^2 y formar un anillo beta-lactona para dar un compuesto de la fórmula (XXXIV):

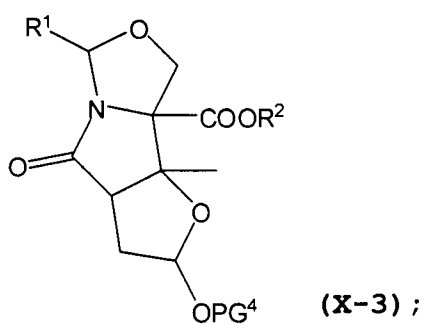


(XXXIV)

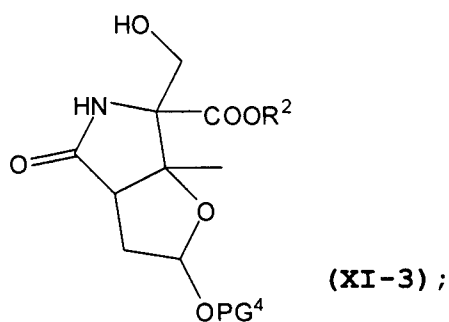
en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin

sustituir o sustituido; R^6 se elige del grupo que consiste de un C_1-C_{24} alquilo sin sustituir o sustituido, un C_2-C_{24} alquenilo sin sustituir o sustituido, un C_2-C_{24} alquinilo sin sustituir o sustituido, un C_3-C_{24} cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C_3-C_{24} cicloalquenilo sin sustituir o sustituido, un C_3-C_{24} cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un heterociclilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido, un heteroaril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido, un C_3-C_{24} cicloalquil(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido y un heterociclil(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o sustituido; y PG^2 es un grupo protector.

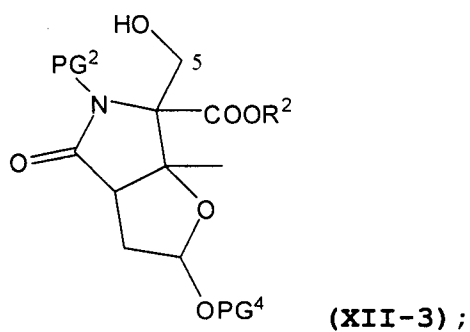
130. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 8-11, caracterizado porque además comprende: (a) oxidar el C-13 alcohol a un aldehído y ciclizar el aldehído con el grupo hidroxil terciario C-3 del compuesto de la fórmula (IX) para formar un anillo hemi-acetal y proteger el grupo hidroxilo secundario del anillo hemi-acetal para formar un compuesto de la fórmula (X-3):



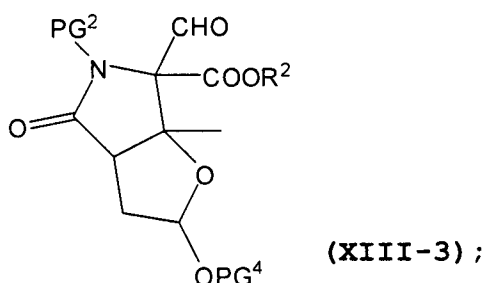
(b) romper el grupo aminor del compuesto de la fórmula (X-3) para formar el compuesto de la fórmula (XI-3):



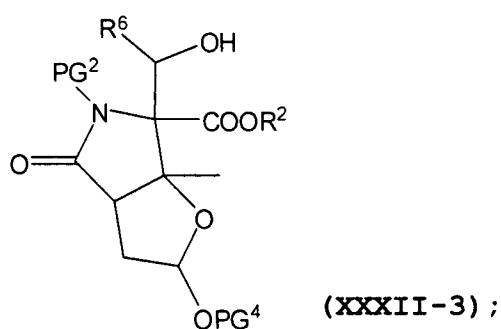
(c) proteger el nitrógeno lactama del compuesto de la fórmula (XI-3) con PG² para formar un compuesto de la fórmula (XII-3):



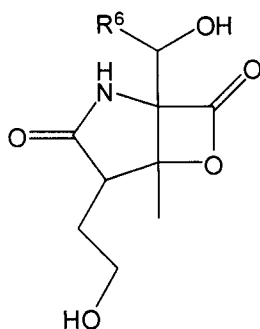
(d) oxidar el grupo hidroxilo primario C-5 del compuesto de la fórmula (XII-3) para formar un compuesto de la fórmula (XIII-3):



(e) reaccionar el compuesto de la fórmula (XIII-3) con una porción organometálica que comprende una porción R⁶ para formar un compuesto de la fórmula (XXXII-3):



(f) retirar el grupo protector PG⁴ y romper el anillo hemiacetal del compuesto de la fórmula (XXXII-3), retirar PG² y formar un anillo beta-lactona para dar un compuesto de la fórmula (XXXIV):

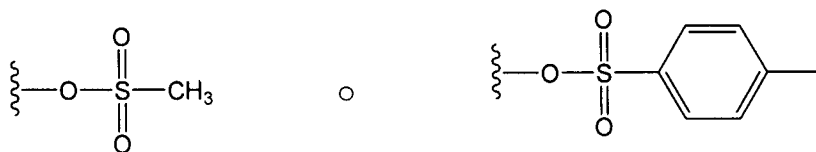


(XXXIV) ;

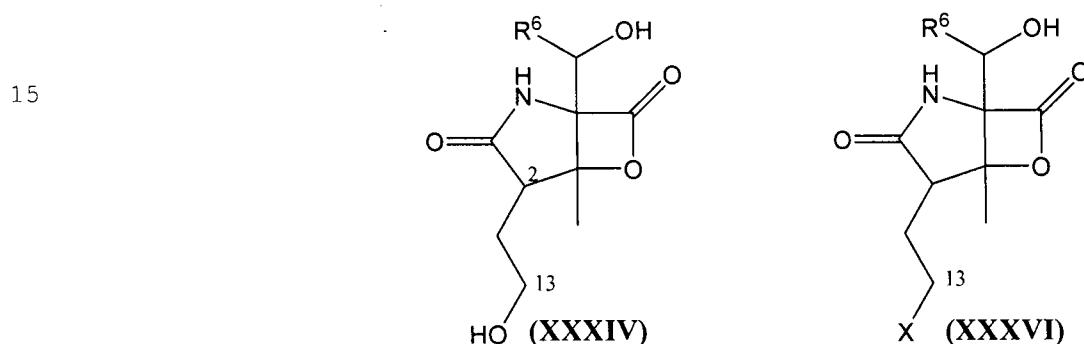
en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno,
 un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
 10 sustituir o sustituido; R^2 se elige del grupo que consiste de
 hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un
 arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
 sustituir o sustituido; R^6 se elige del grupo que consiste de
 un $C_{1-C_{24}}$ alquilo sin sustituir o sustituido, un $C_{2-C_{24}}$
 15 alquenilo sin sustituir o sustituido, un $C_{2-C_{24}}$ alquinilo sin
 sustituir o sustituido, un $C_{3-C_{24}}$ cicloalquilo sin sustituir o
 sustituido, un $C_{3-C_{24}}$ cicloalquenilo sin sustituir o
 sustituido, un $C_{3-C_{24}}$ cicloalquinilo sin sustituir o
 sustituido, un heterociclilo sin sustituir o sustituido, un
 20 arilo sin sustituir o sustituido, un heteroarilo sin
 sustituir o sustituido, un aril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o
 sustituido, un heteroaril(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o
 sustituido, un $C_{3-C_{24}}$ cicloalquil(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o
 sustituido y un heterociclil(C_{1-6} alquilo) sin sustituir o
 25 sustituido; y PG^2 y PG^4 son cada uno un grupo protector

separado.

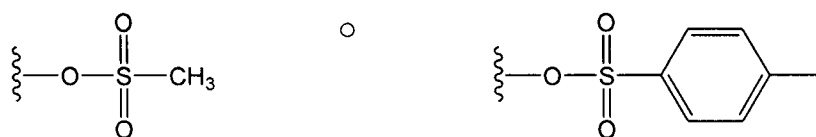
131. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 128-130, caracterizado porque además comprende reemplazar el hidroxilo C-13 con el grupo hidroxilo primario C-13 del compuesto de la fórmula (XXXIV) con un halógeno,



para formar un compuesto de la fórmula (XXXVI), en donde el compuesto de la fórmula (XXXIV) y el compuesto de la fórmula (XXXVI) tienen las siguientes estructuras:



en donde X es un halógeno,



132. El método de conformidad con cualquiera de las

reivindicaciones 120-131, caracterizado porque R^6 es un C_{1-24} alquilo sin sustituir o sustituido.

133. El método de conformidad con la reivindicación 132, caracterizado porque R^6 es isopropilo.

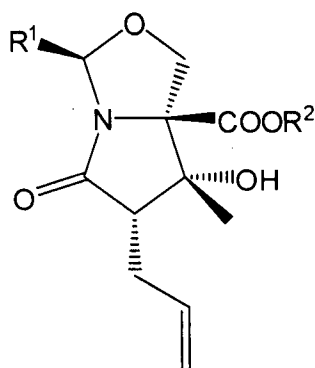
5 134. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-132, caracterizado porque R^1 es un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido.

135. El método de conformidad con la reivindicación 134, caracterizado porque R^1 es t-butilo.

10 136. El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-135, caracterizado porque R^2 es un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido.

137. El método de conformidad con la reivindicación 136, caracterizado porque R^2 es metilo.

15 138. Un compuesto de la fórmula (Va-A):

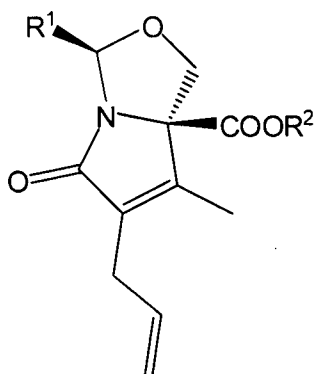


(Va-A) .

20 en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
25 sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste

de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

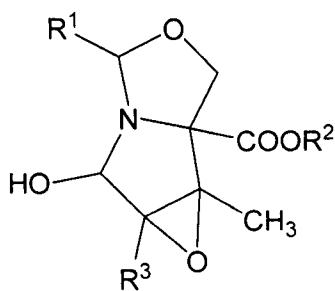
139. Un compuesto de la fórmula (VI-A):



(VI-A) .

en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R² se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

140. Un compuesto de la fórmula (XXIV):

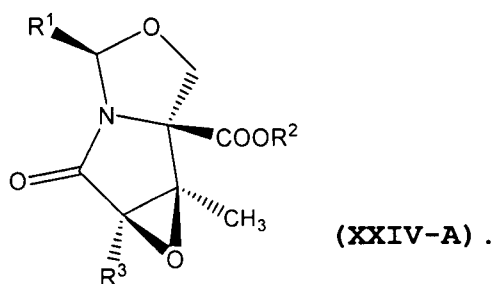


(XXIV)

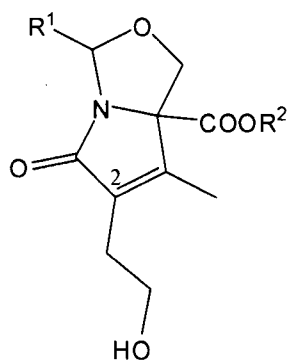
en donde: R¹ se elige del grupo que consiste de hidrógeno,

un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin
sustituir o sustituido; R² se elige del grupo que consiste de
hidrógeno, un C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, un
arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin
5 sustituir o sustituido; y R³ se elige del grupo que consiste
de un C₁₋₂₄ alquilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄
alquenilo sin sustituir o sustituido, un C₁₋₂₄ alquinilo sin
sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido,
un heteroarilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄
10 cicloalquilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄
cicloalquenilo sin sustituir o sustituido, un C₃₋₂₄
cicloalquinilo sin sustituir o sustituido, un aril(C₁₋₆
alquilo) sin sustituir o sustituido y un heteroaril(C₁₋₆
alquilo) sin sustituir o sustituido.

15 141. El compuesto de conformidad con la
reivindicación 140, caracterizado porque el compuesto de la
fórmula (XXIV) tiene la estructura y estereoquímica:

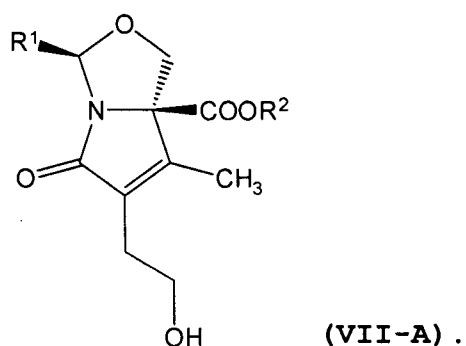


25 142. Un compuesto de la fórmula (VII):

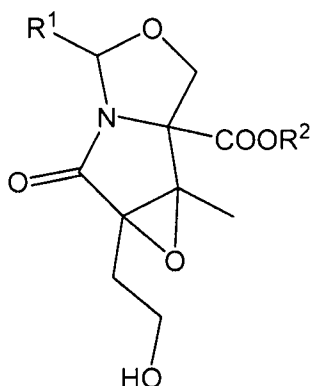


en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

143. El compuesto de conformidad con la reivindicación 142, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura y estereoquímica:



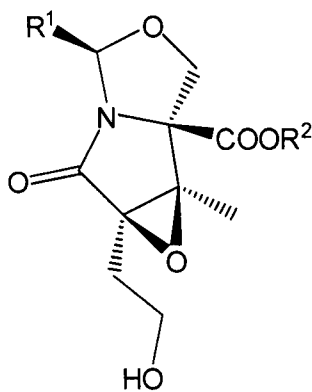
144. Un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

en donde: R^1 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, y un arilo sin sustituir o sustituido; y R^2 se elige del grupo que consiste de hidrógeno, un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido, un arilo sin sustituir o sustituido y un arilalquilo sin sustituir o sustituido.

145. El compuesto de conformidad con la reivindicación 144, caracterizado porque el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura y estereoquímica:



(VIII-A).

146. El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 138-145, caracterizado porque R^1 es un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido.

147. El compuesto de conformidad con la reivindicación 146, caracterizado porque R^1 es t-butilo.

5 148. El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 138-147, caracterizado porque R^2 es un C_{1-6} alquilo sin sustituir o sustituido.

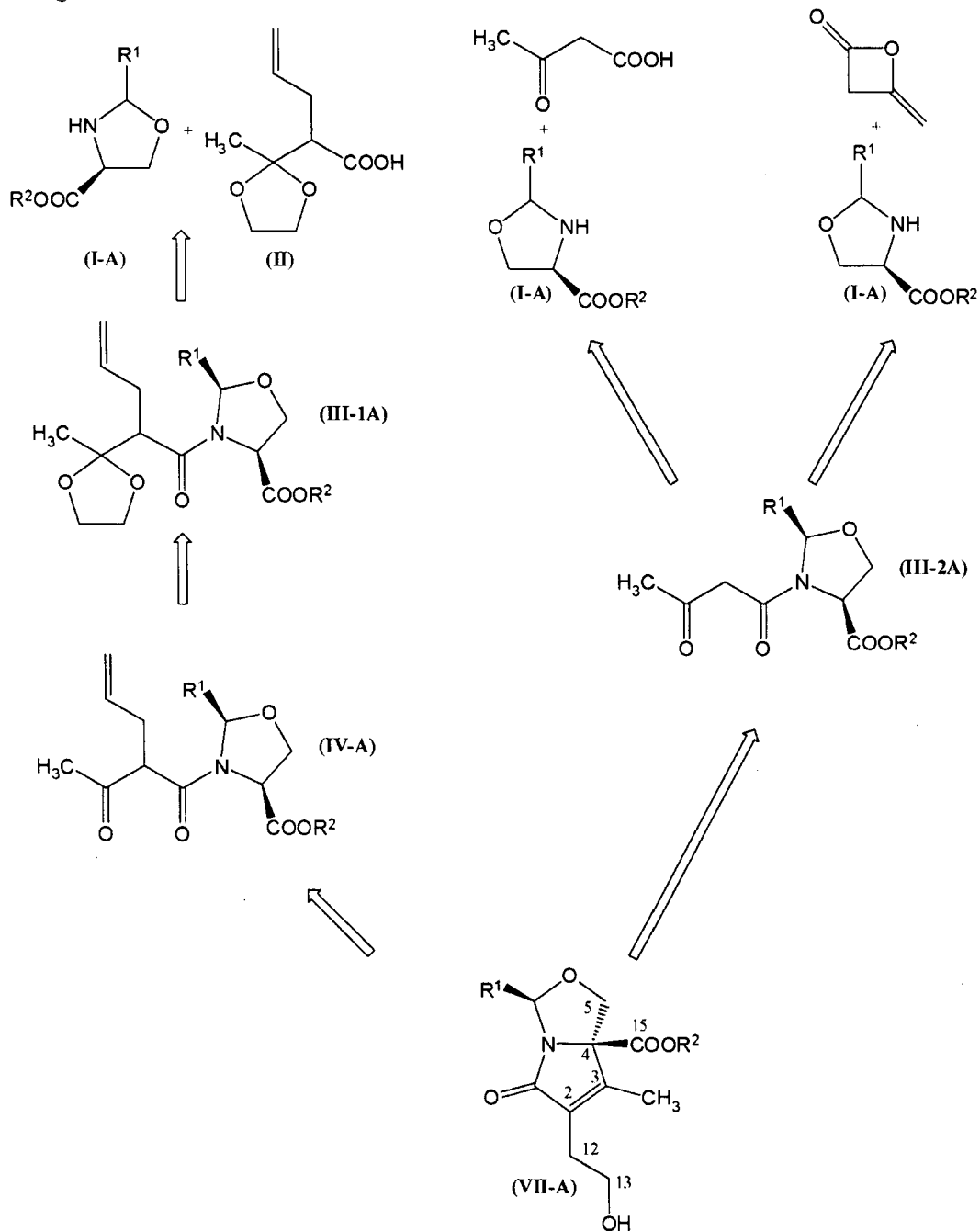
149. El compuesto de conformidad con la reivindicación 148, caracterizado porque R^2 es metilo.

10

15

20

Fig 1



Para esquemas 1 - 4d:

R¹ = hidrógeno, C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido o arilo sin sustituir o sustituido; R² = hidrógeno, C₁₋₆ alquilo sin sustituir o sustituido, arilo sin sustituir o sustituido o arilalquilo sin sustituir o sustituido.

Fig 2

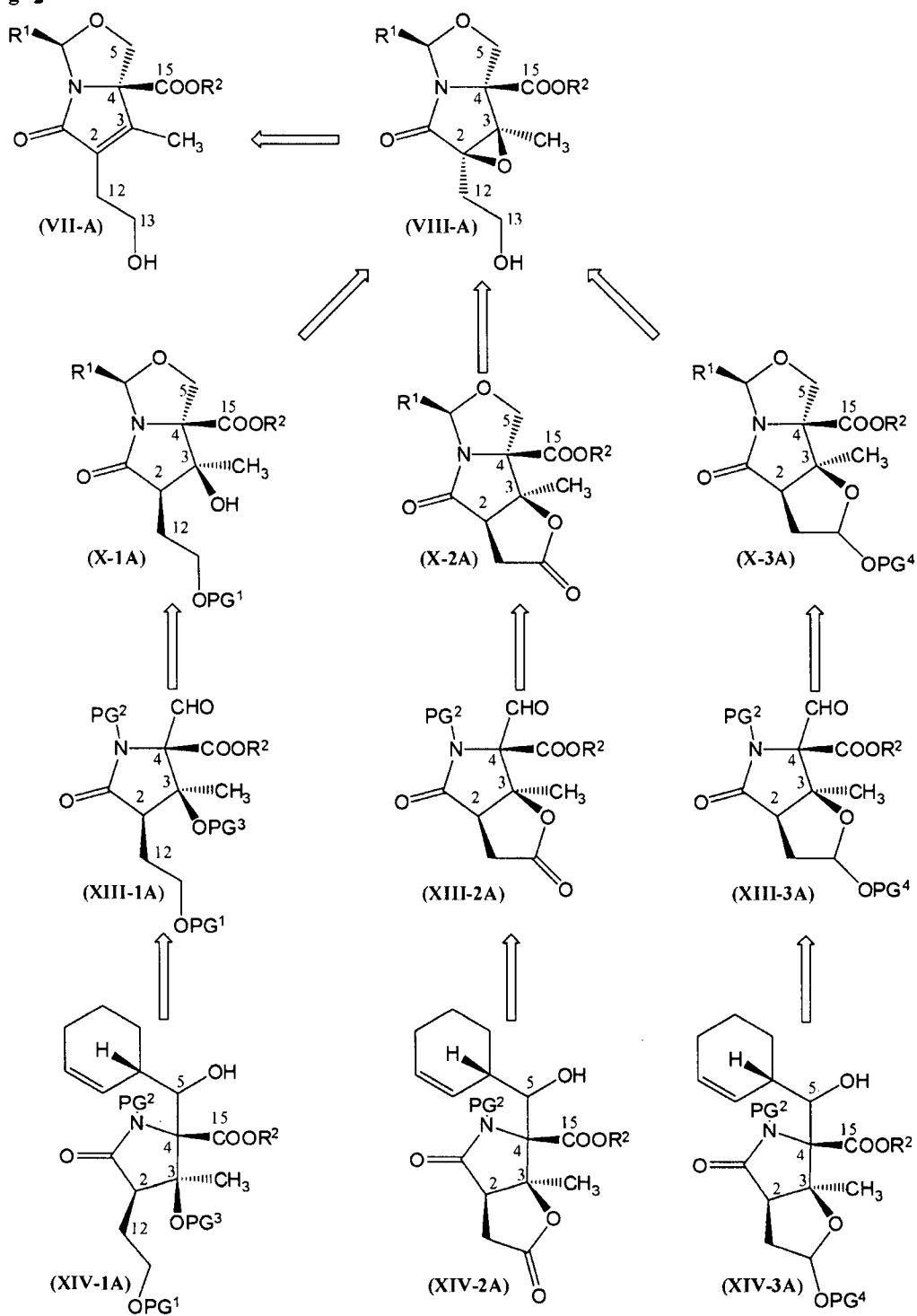


Fig 3

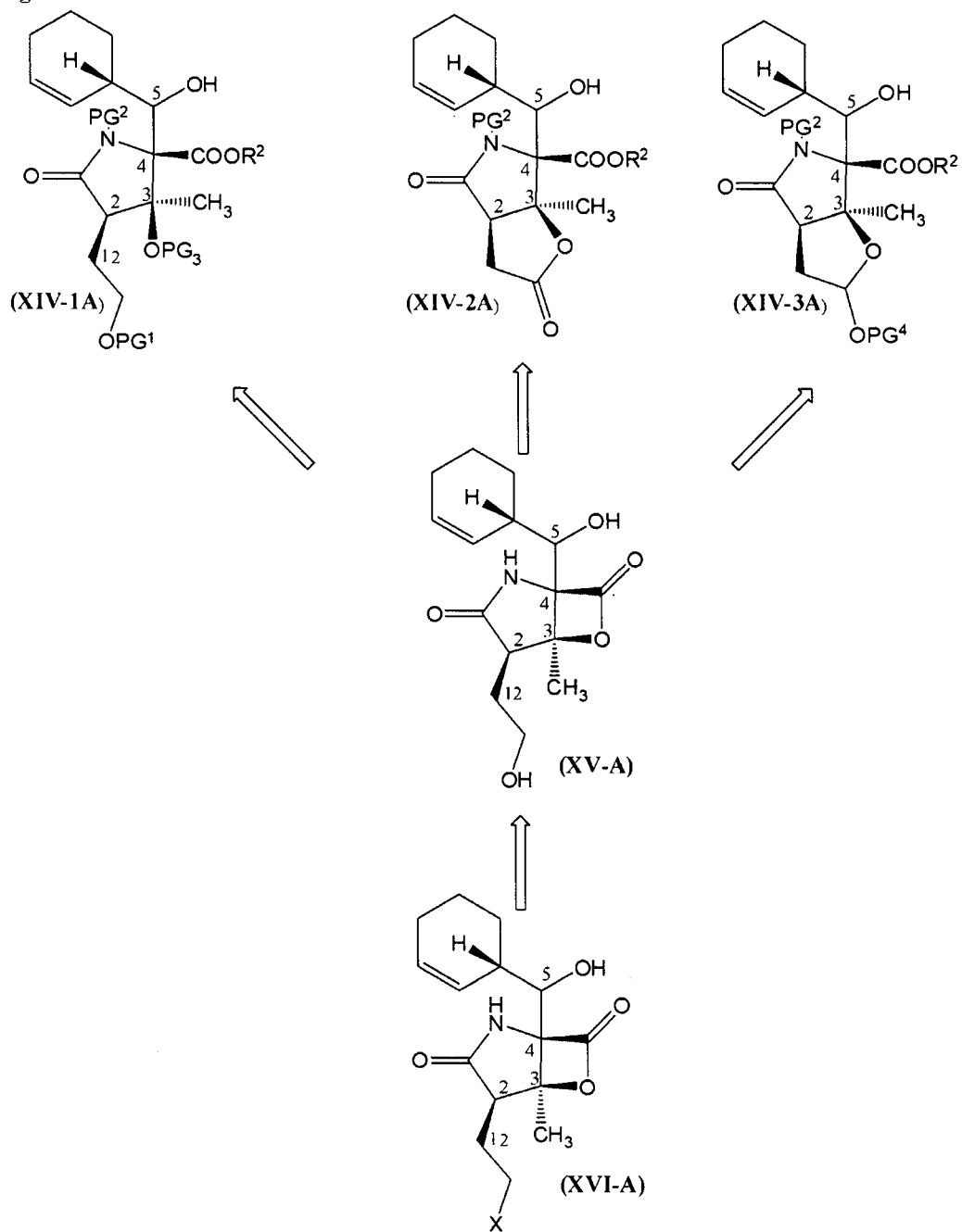


Fig 4

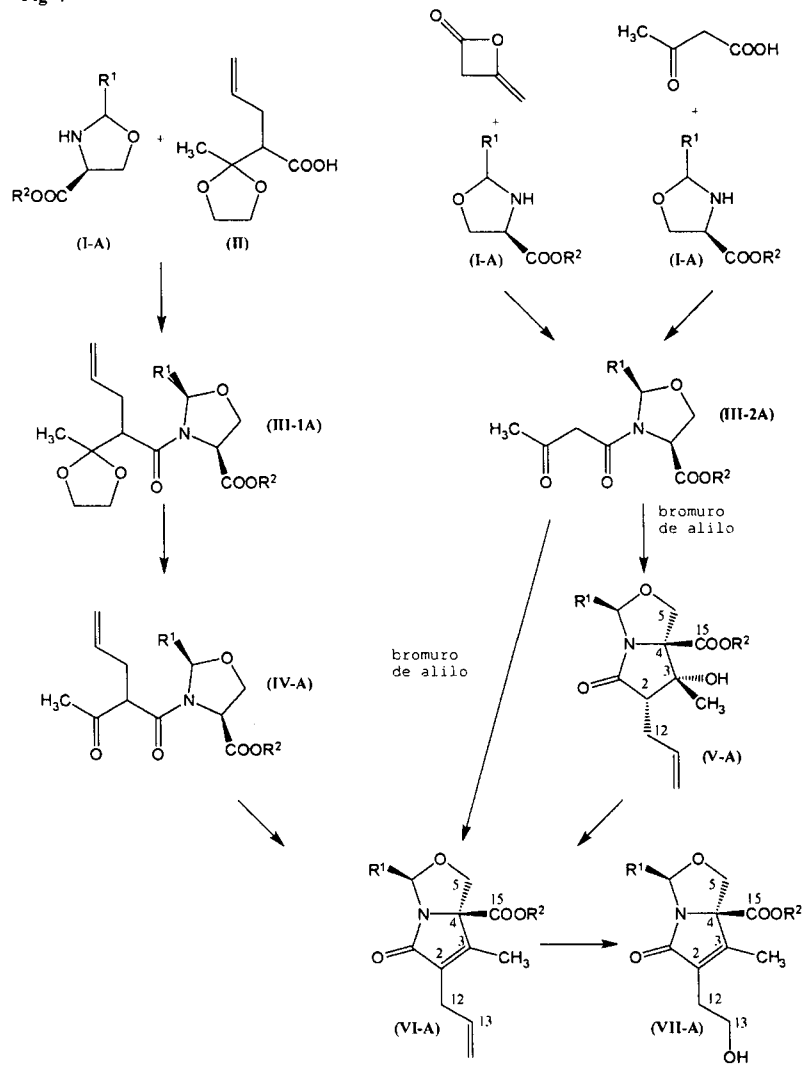


Fig 4b

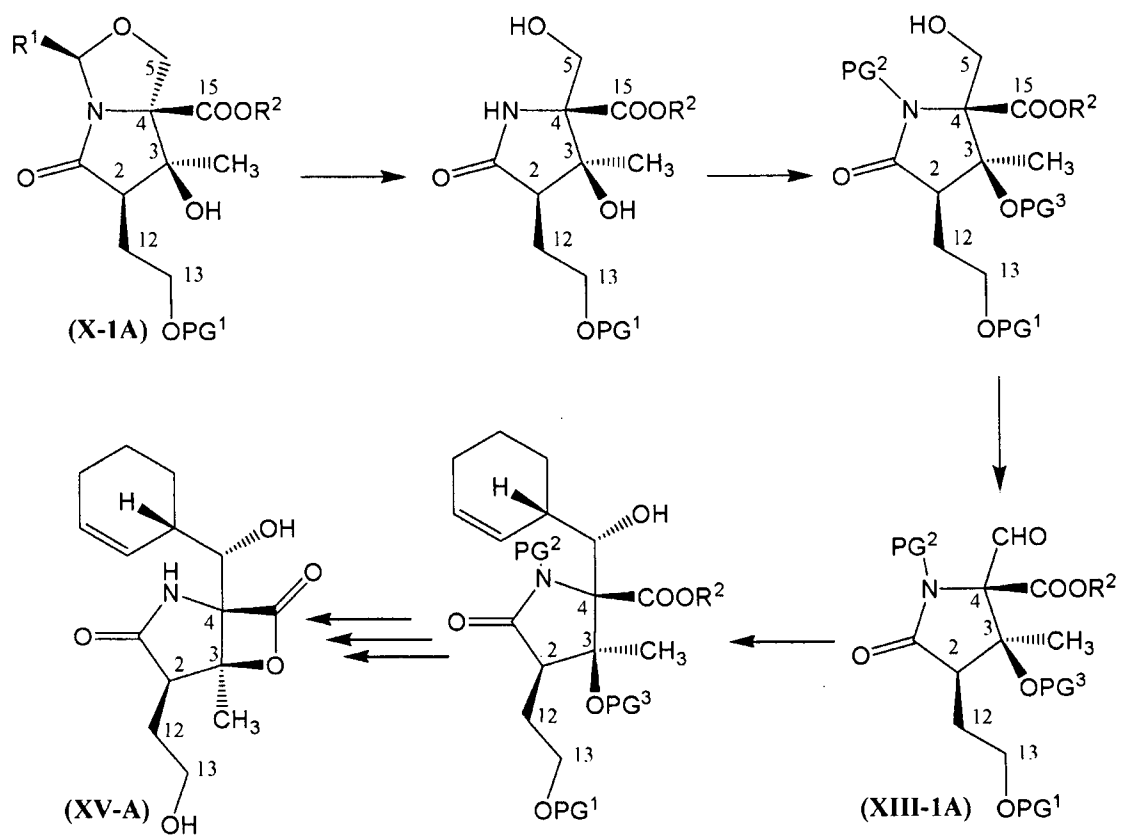


Fig 4c

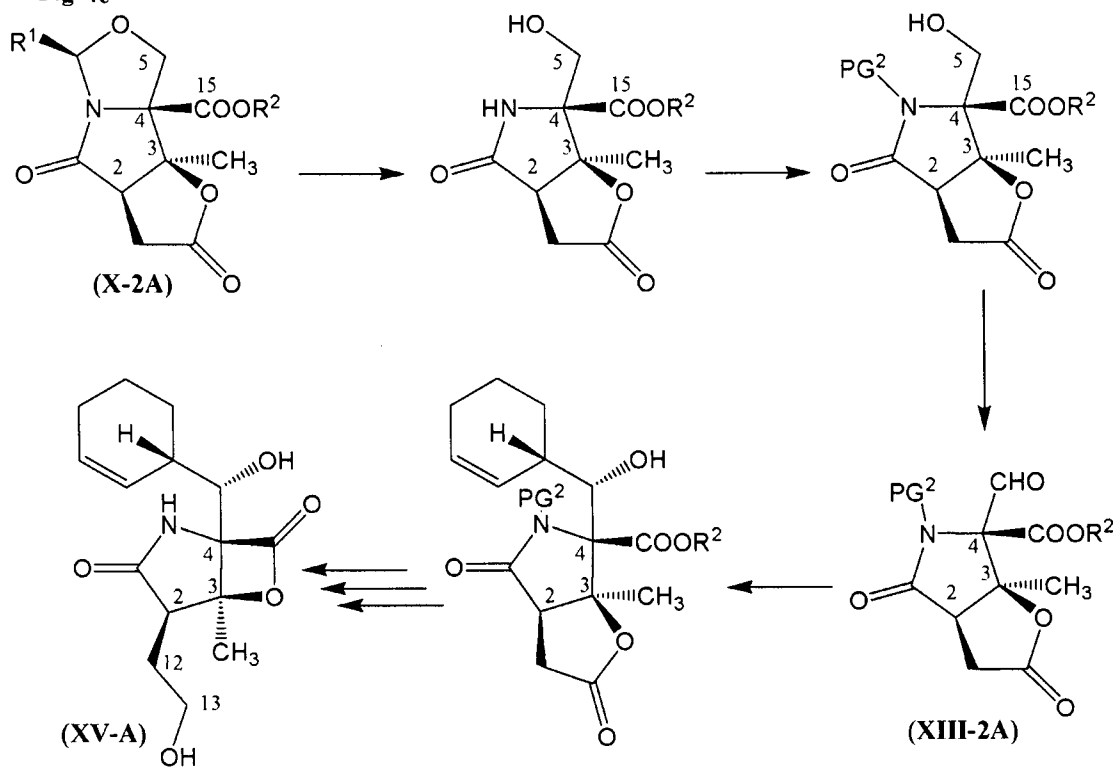


Fig 4d

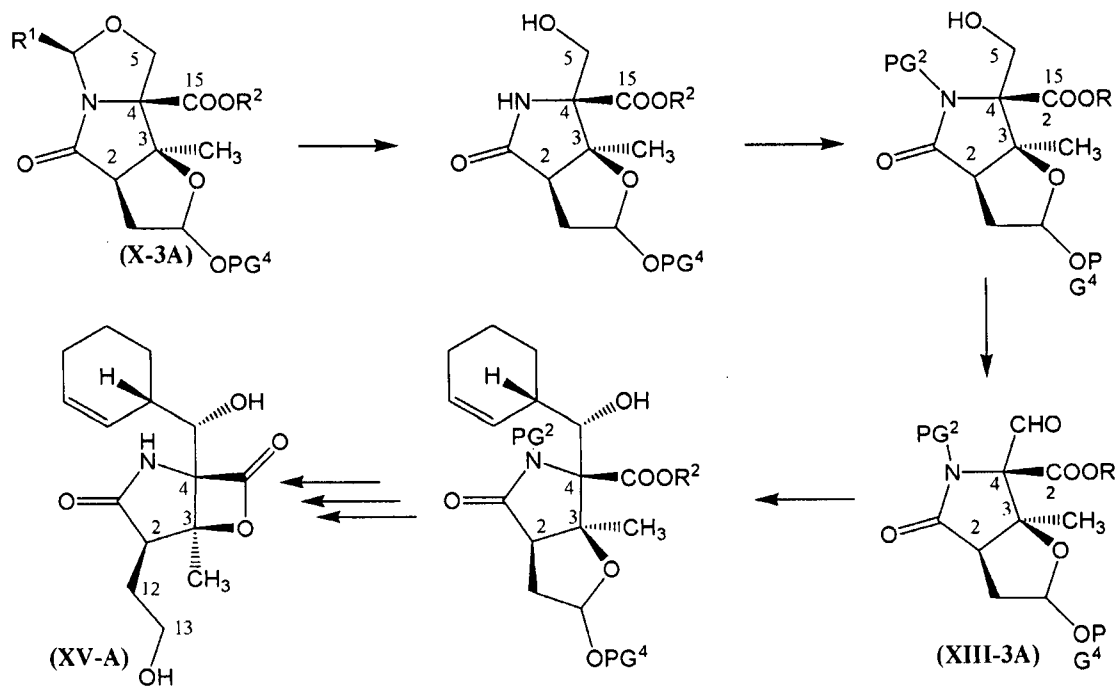
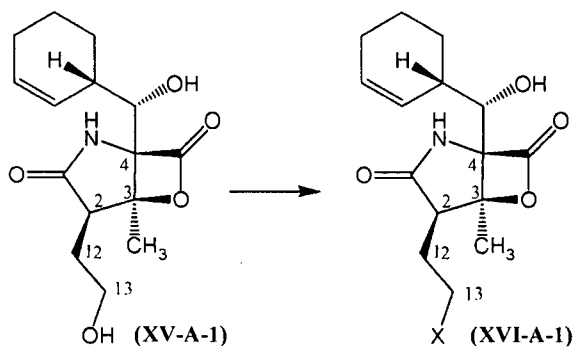


Fig 4e



Para esquema 4e:

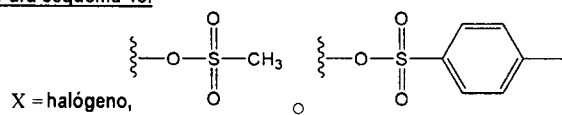


Fig 5

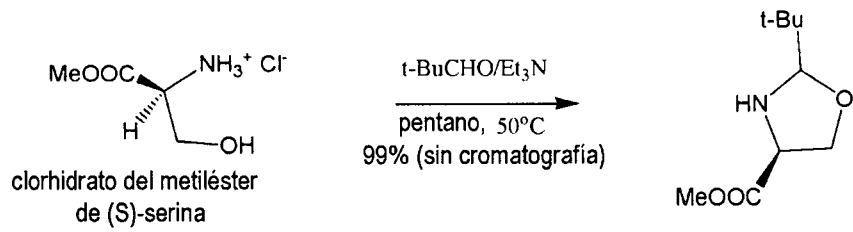
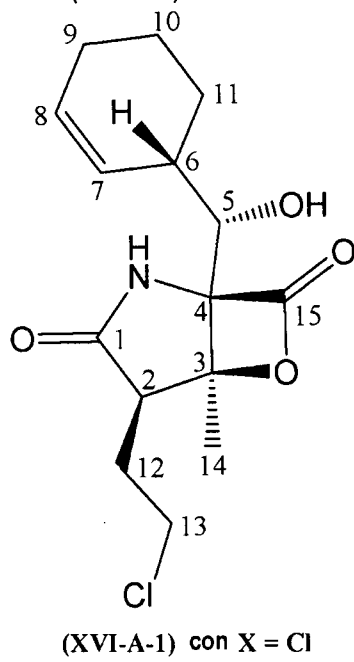


Fig 6. Estructura de salinosporamida A (NPI-0052)



10/47

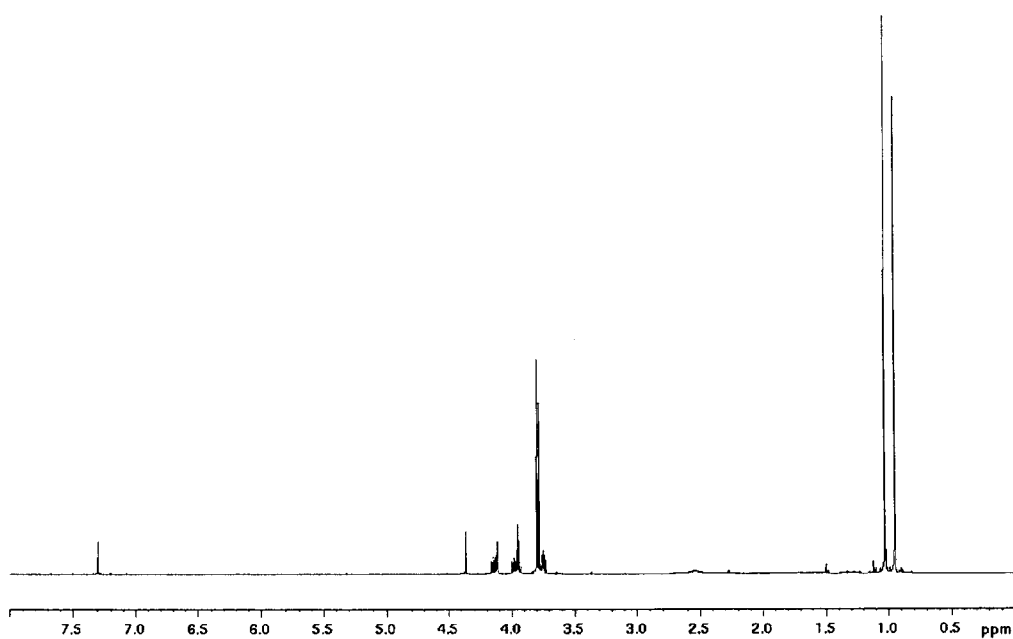


Fig-7: ¹H-NMR del compuesto (I-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en CDCl₃

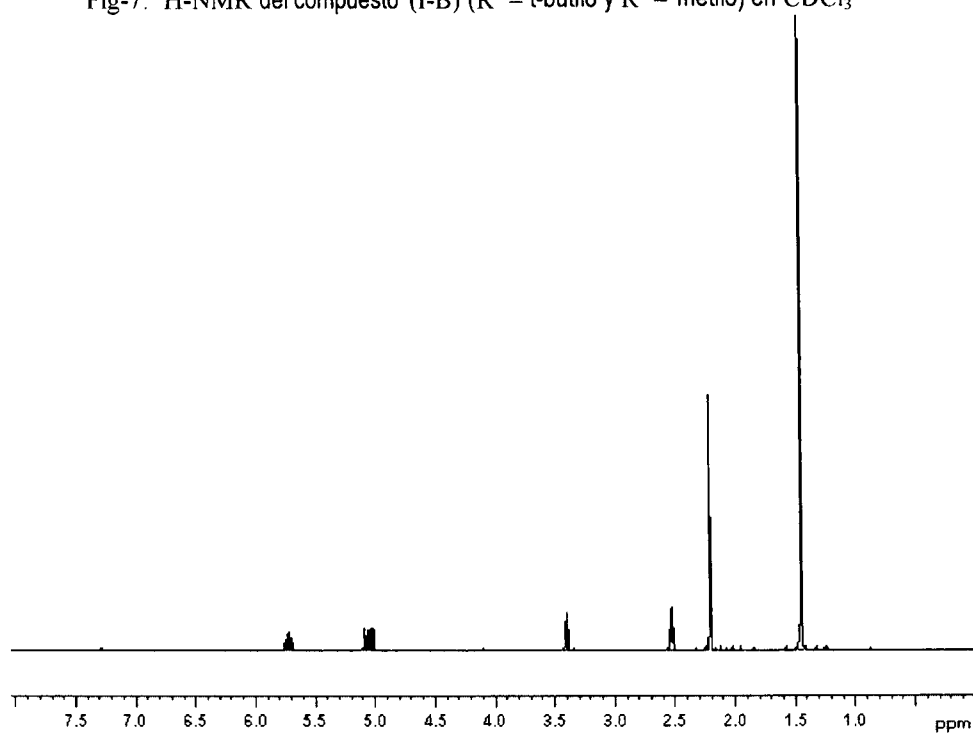


Fig-8: ¹H-NMR del precursor éster para el compuesto (II) en CDCl₃

11/47

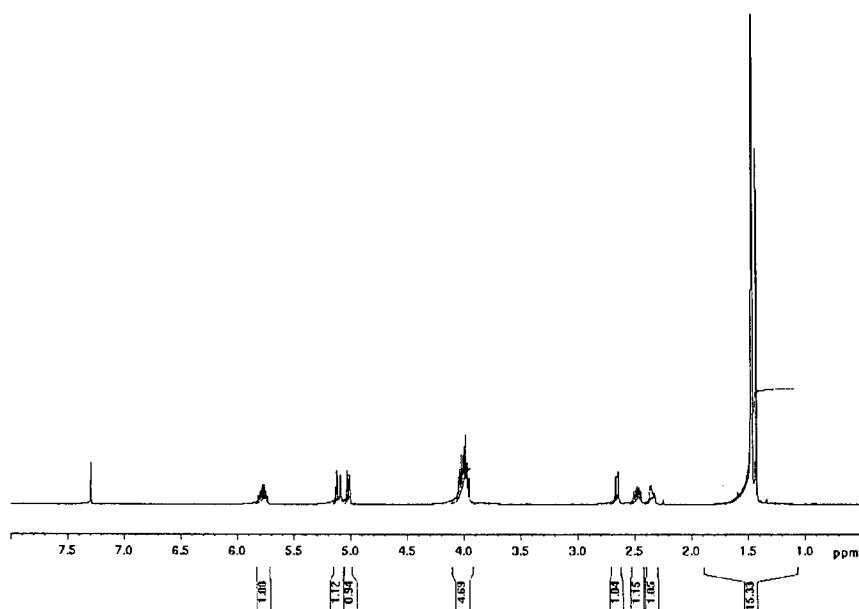


Fig-9: ¹H-NMR del compuesto del precursor de éster protegido del compuesto (II) en CDCl₃

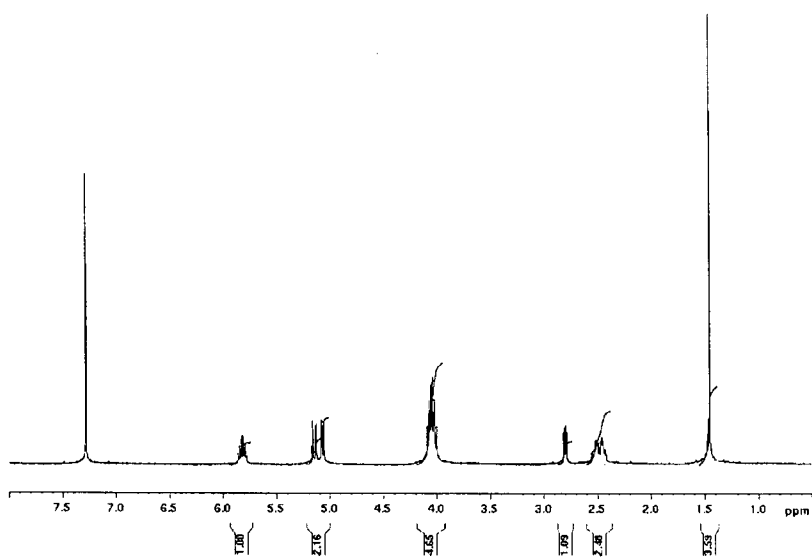


Fig-10: ¹H-NMR del compuesto (II) en CDCl₃

12/47

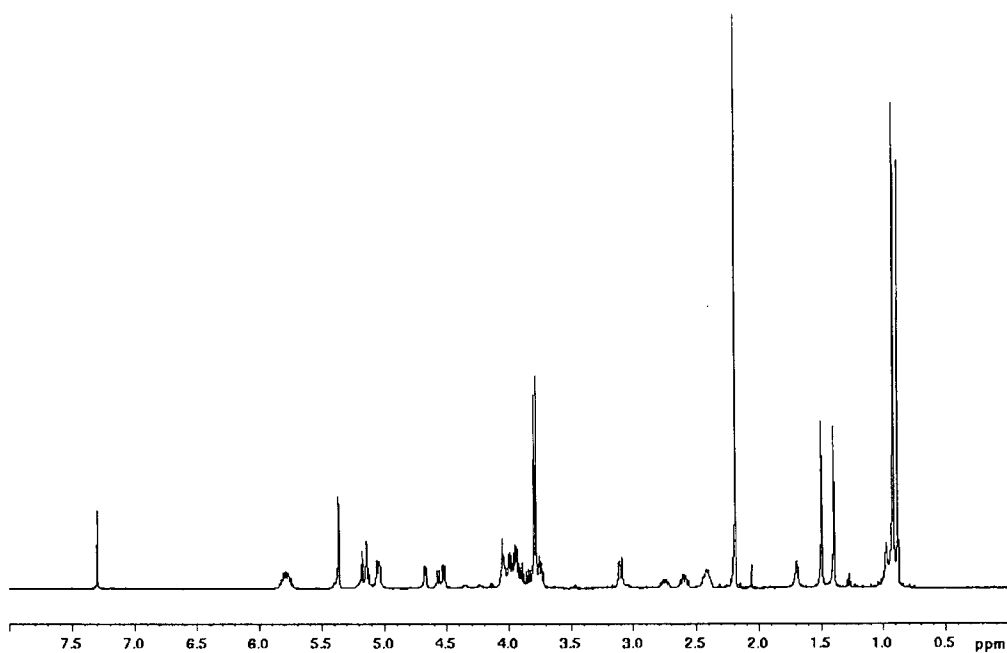


Fig-11a: ^1H -NMR del compuesto (III-1B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

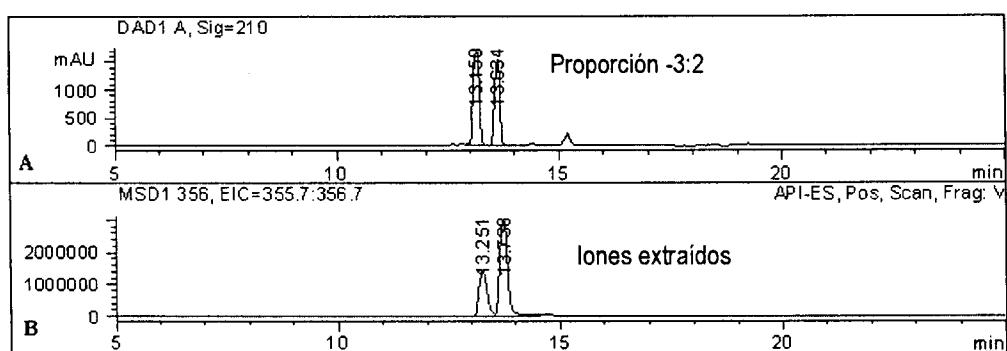


Fig-11b: LC-MS del compuesto (III-1B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$)

13/47

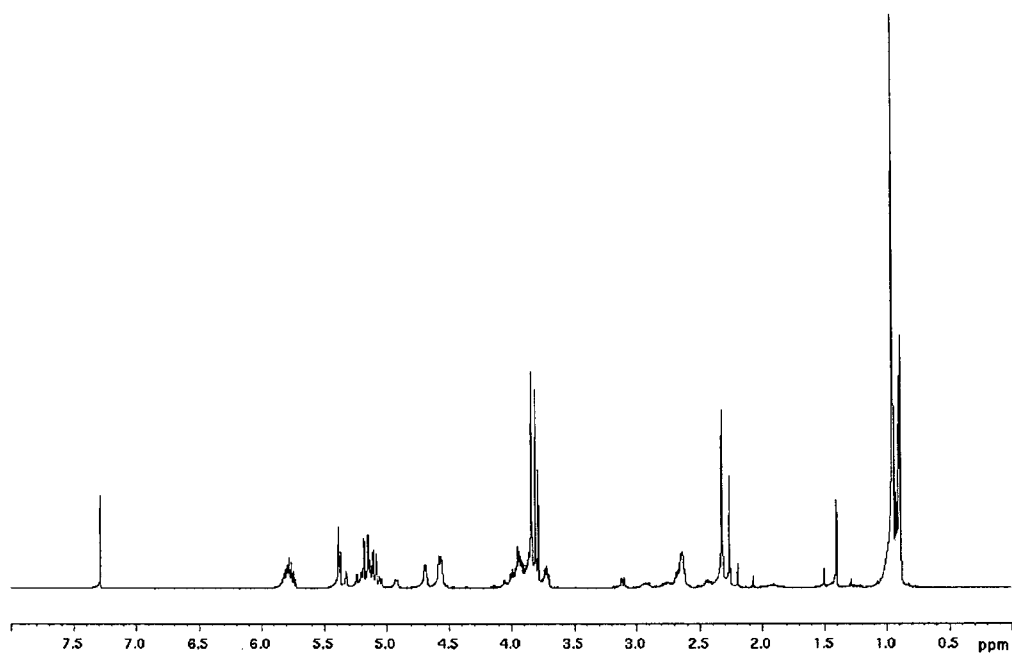


Fig-12a: ^1H -NMR del compuesto (IV-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

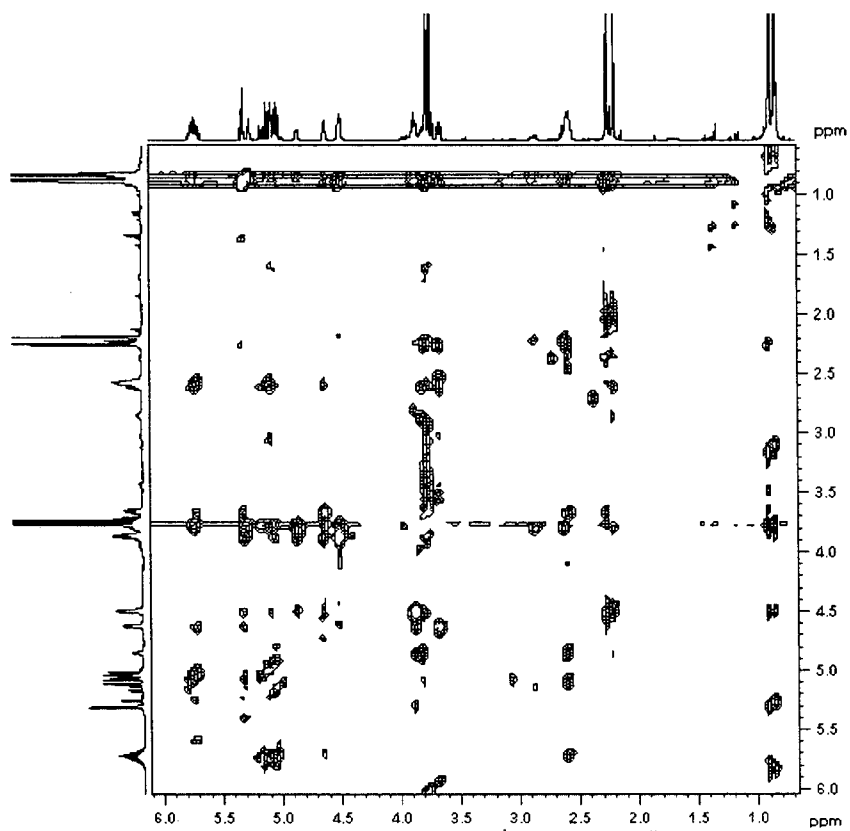
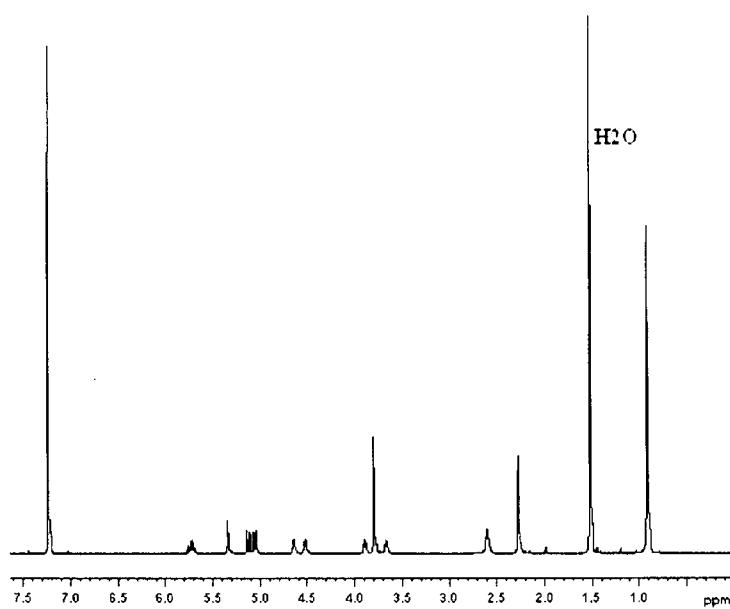
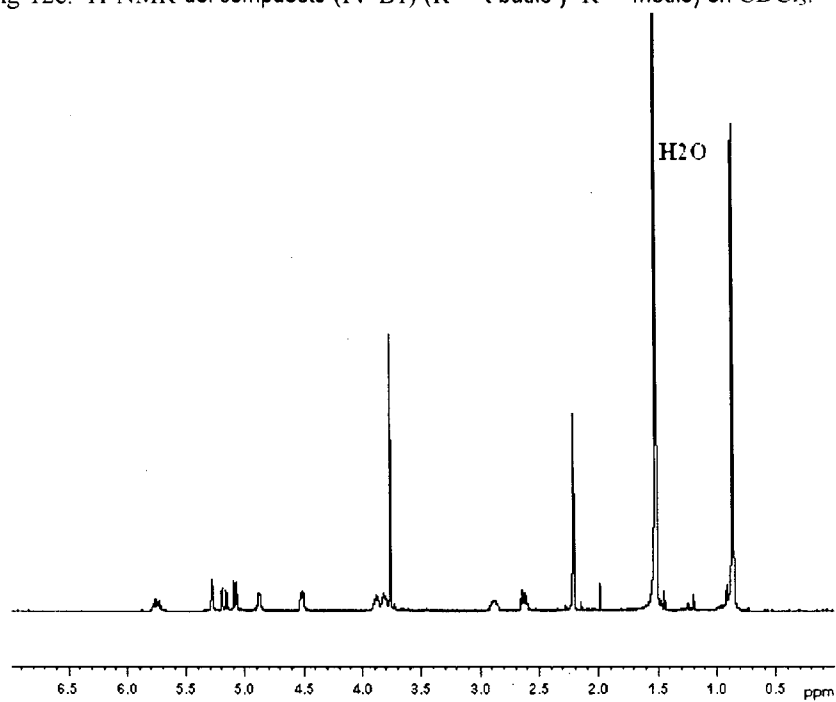
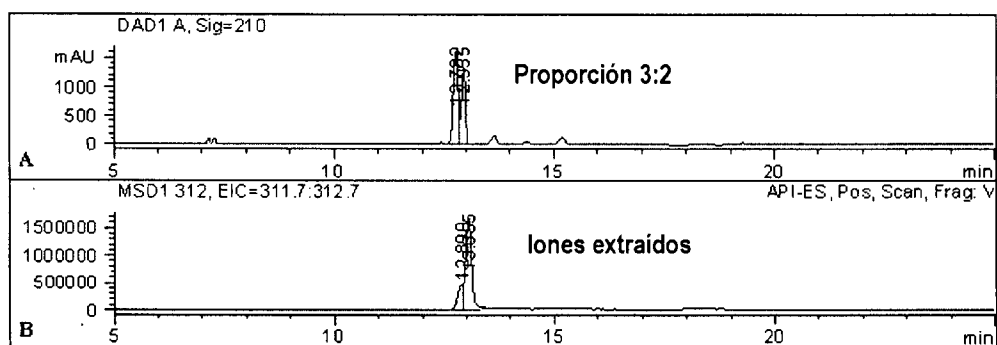
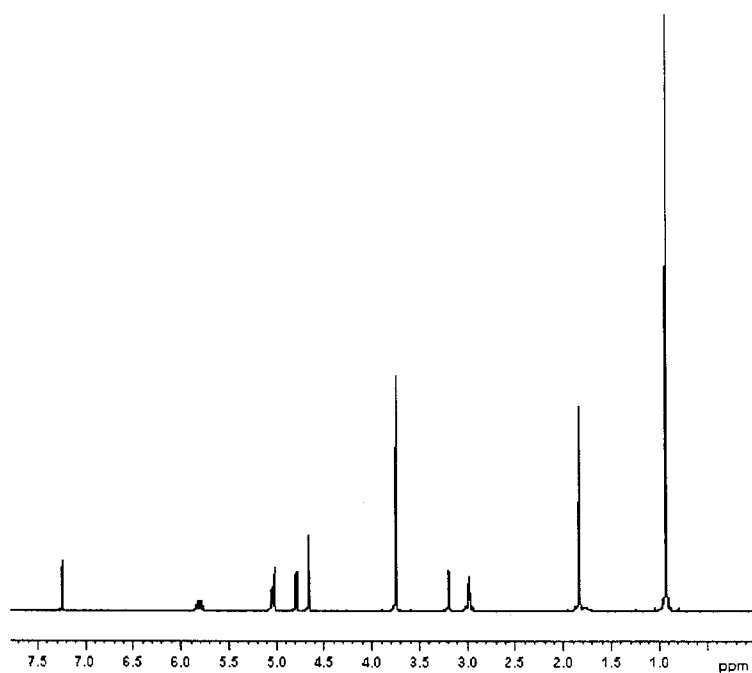


Fig-12b: NOESY del compuesto (IV-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo)

Fig-12c: ¹H-NMR del compuesto (IV-B1) (R¹ = t-butilo y R² = metilo) en CDCl₃.Fig-12d: ¹H-NMR del compuesto (IV-B2) (R¹ = t-butilo y R² = metilo) en CDCl₃.

Fig-12c: LC-MS del compuesto (IV-B) ($R^1 = t\text{-butilo}$ y $R^2 = \text{metilo}$)Fig-13: ^1H NMR del compuesto (VI-B) en CDCl_3 ($R^1 = t\text{-butilo}$ y $R^2 = \text{metilo}$)

17/47

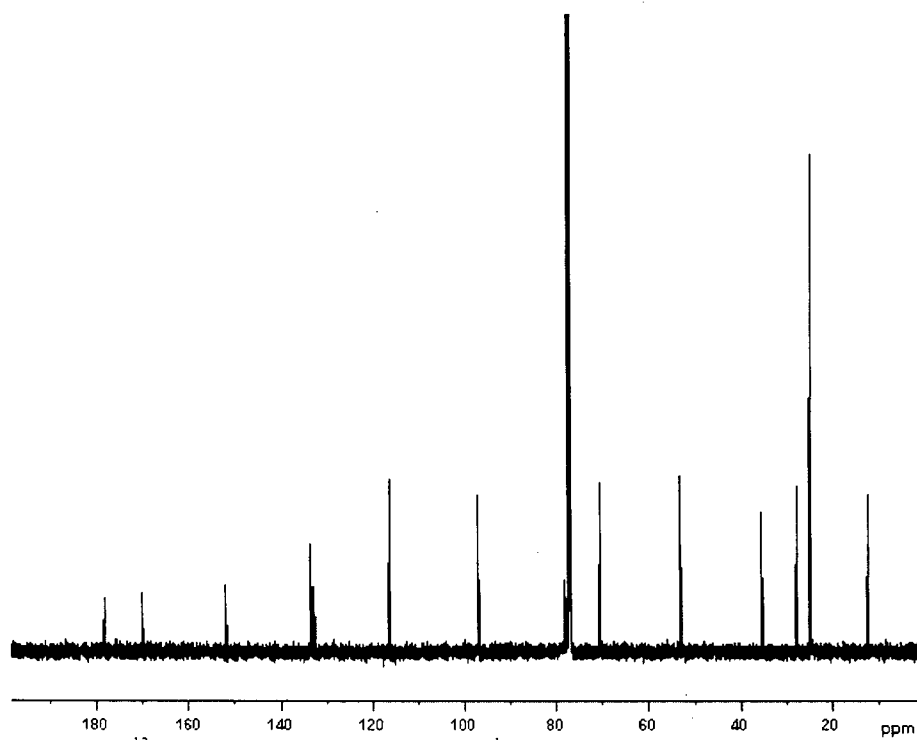


Fig-14: ^{13}C NMR del compuesto (VI-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

18/47

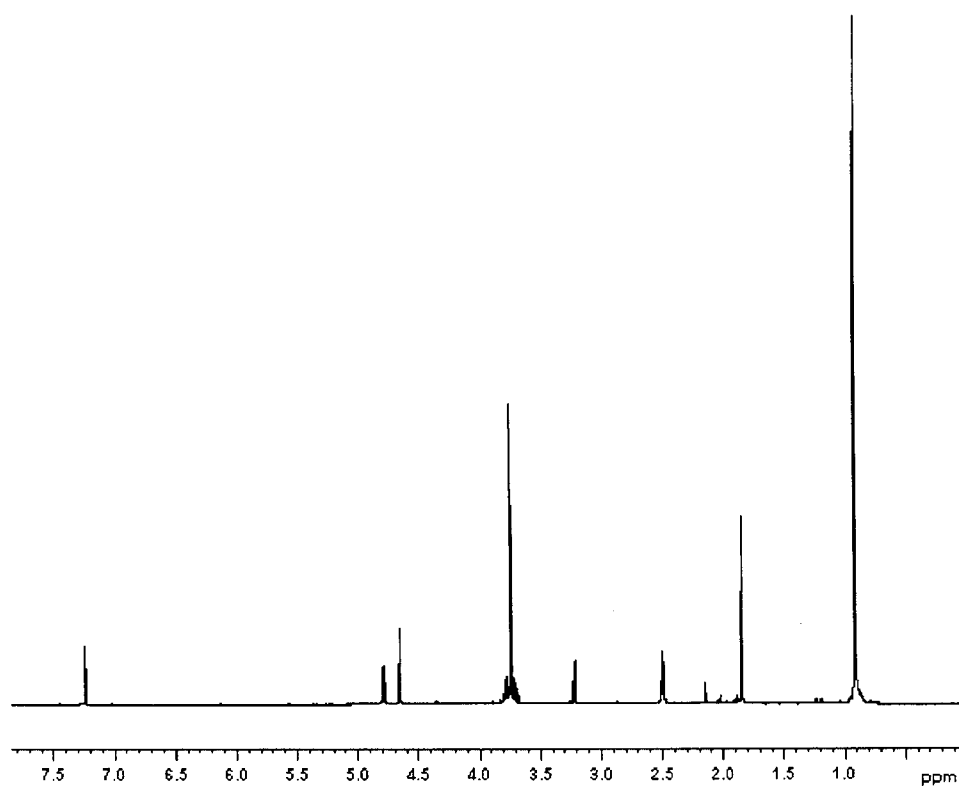


Fig. 15: Espectro de ^1H NMR del compuesto (VII-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

19/47

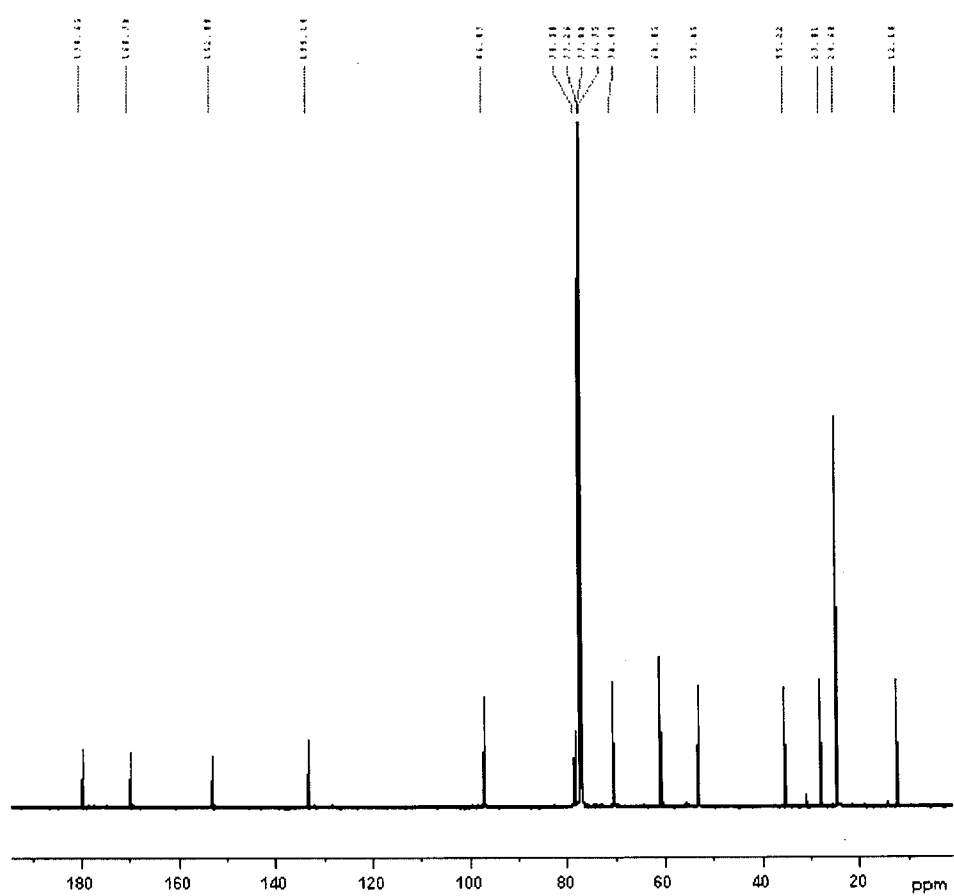


Fig. 16: Espectro de ^{13}C NMR del compuesto (VII-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

20/47

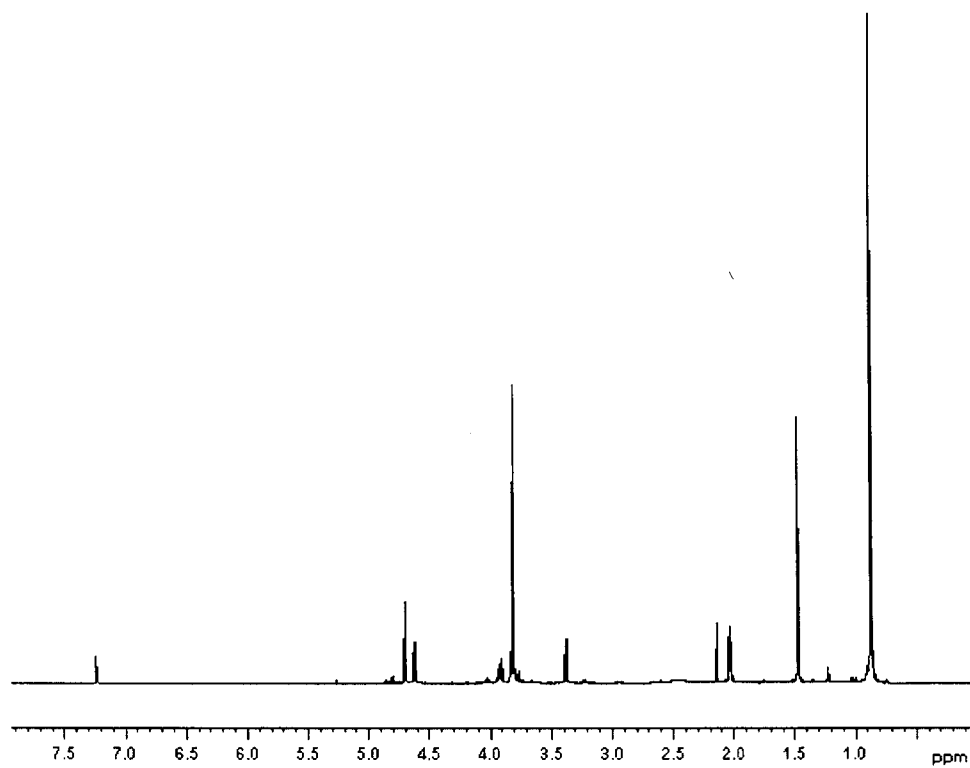


Fig. 17: Espectro de ^1H NMR del compuesto (VIII-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

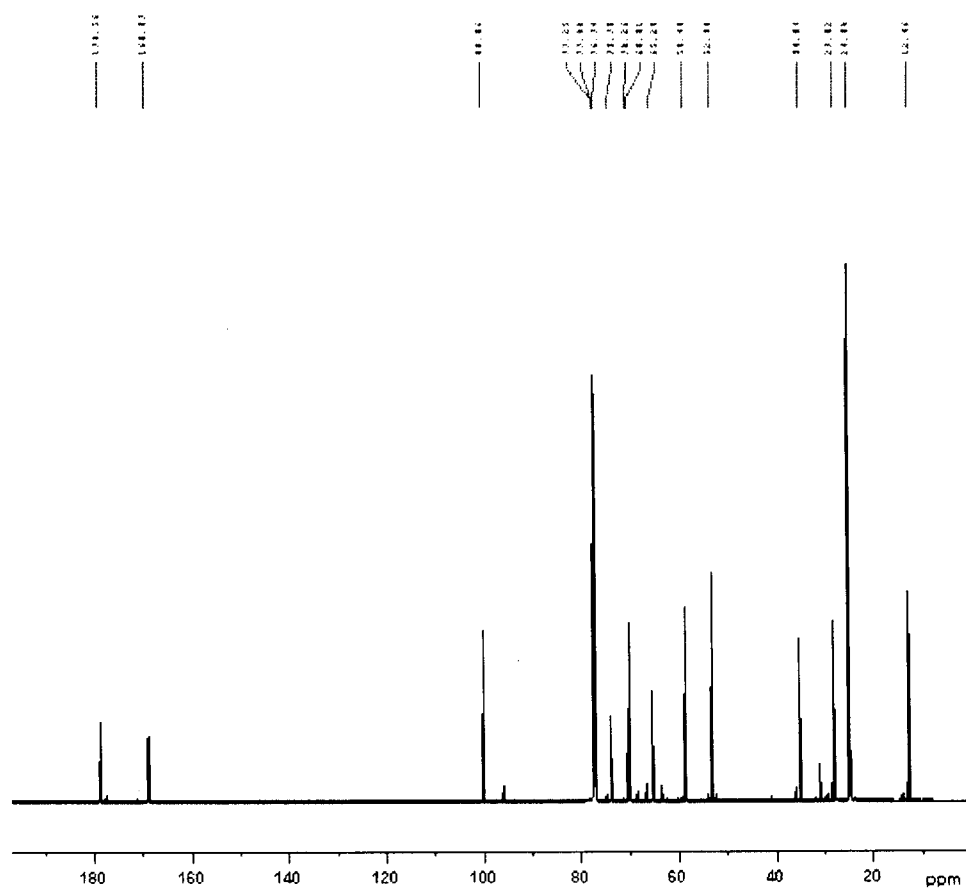


Fig. 18: Espectro de ^{13}C NMR del compuesto (VIII-B) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

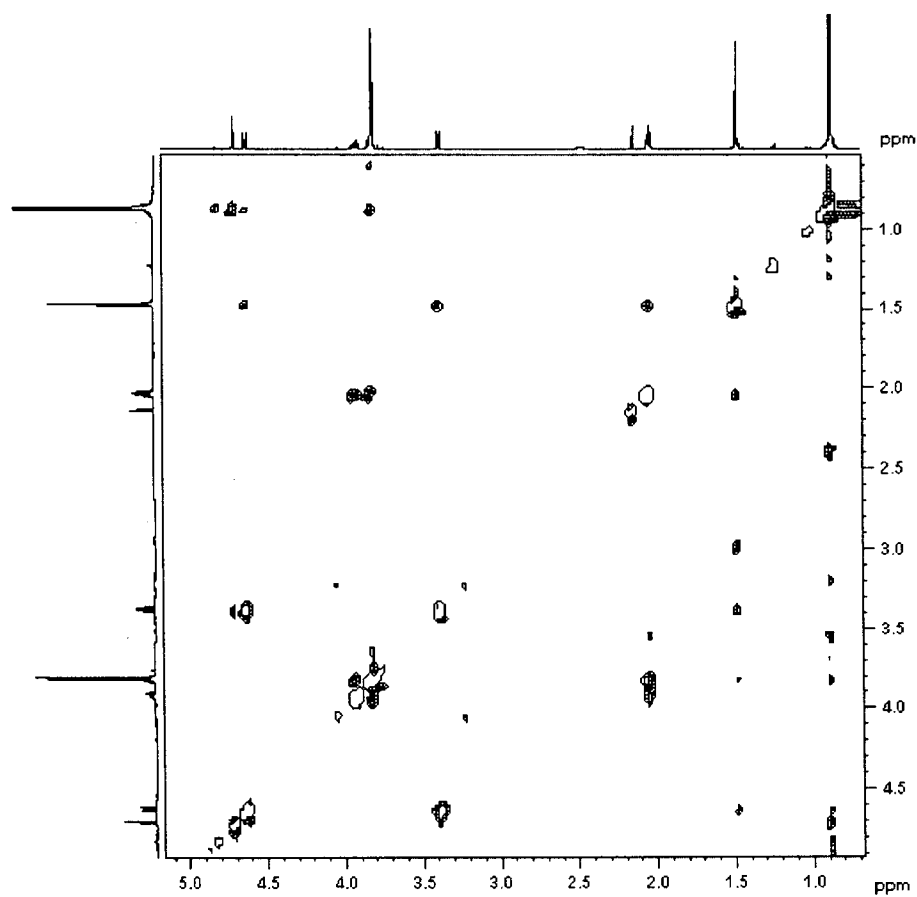


Fig. 19: Espectro NOESY del compuesto (VIII-B) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en $CDCl_3$

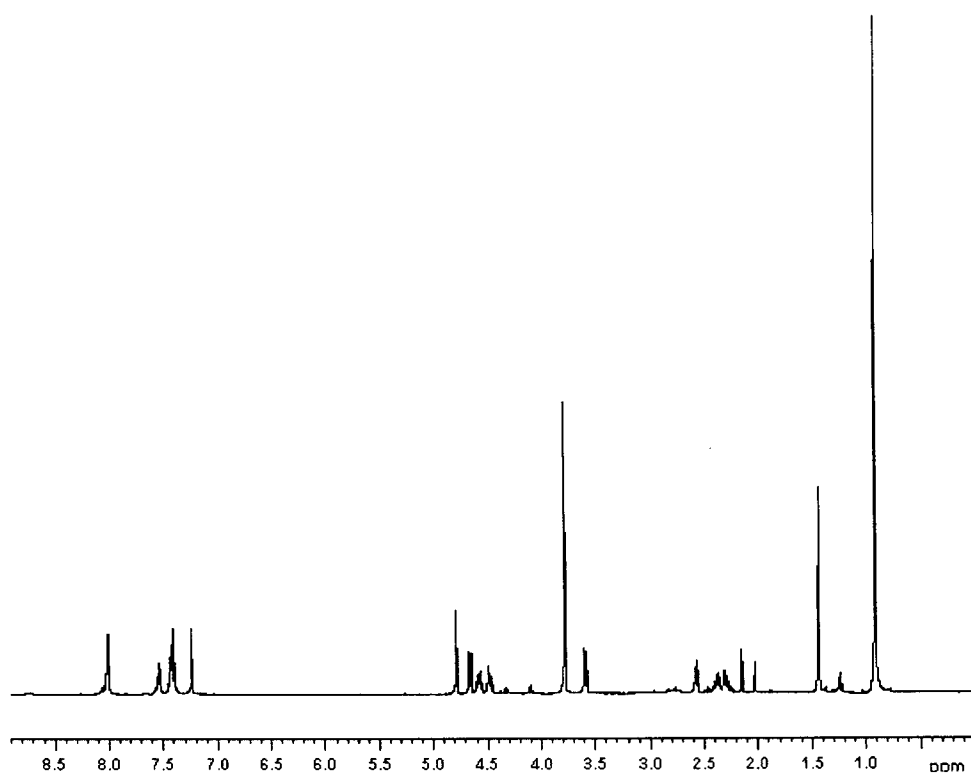


Fig. 20: Espectro ^1H NMR del compuesto (X-1B) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

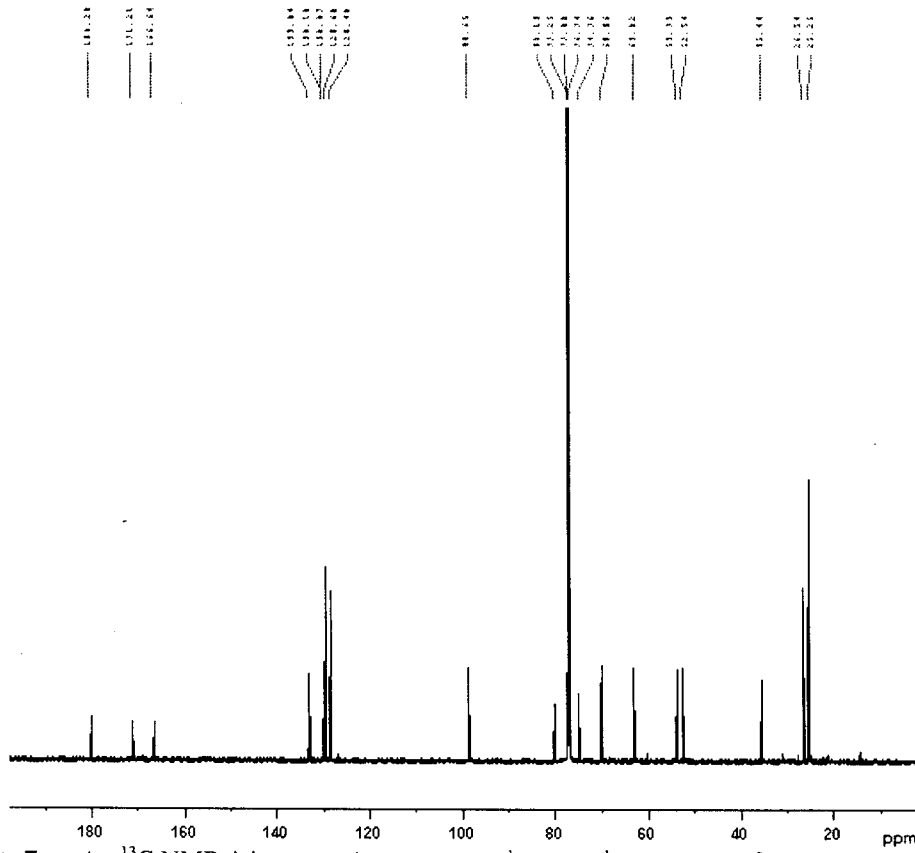


Fig. 21: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (X-1B) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

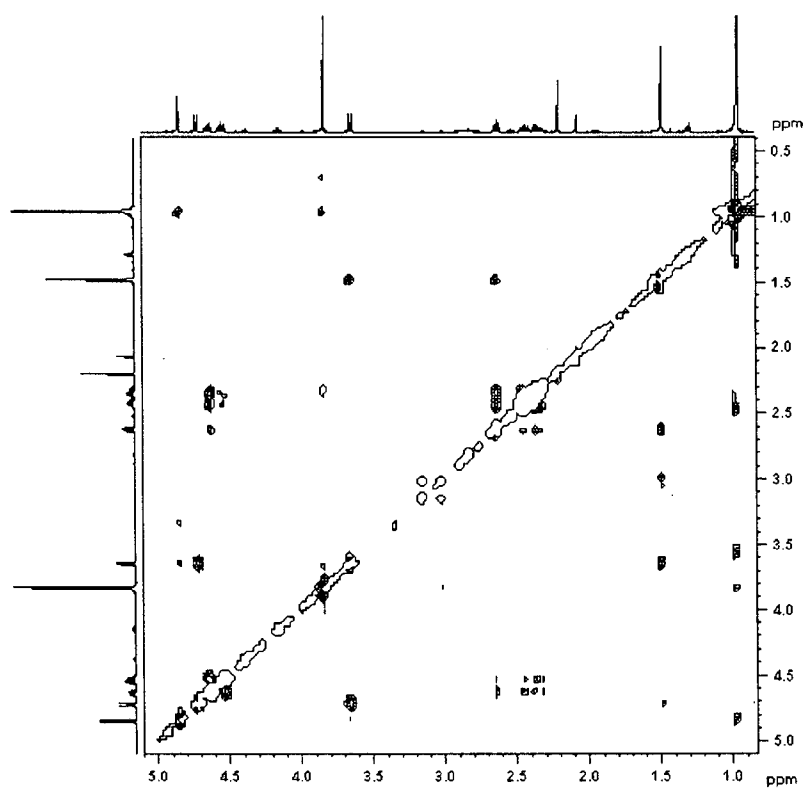


Fig. 22: Espectro NOESY del compuesto (X-1B) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

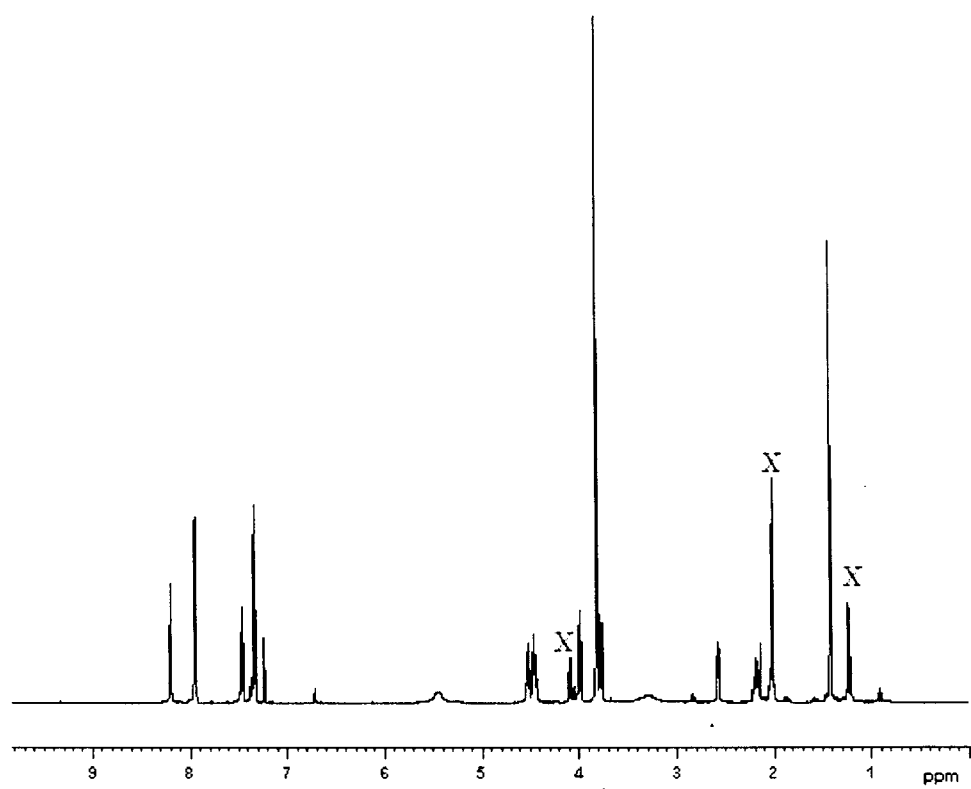


Fig. 23: Espectro ^1H NMR del compuesto (XI-1B) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

27/47

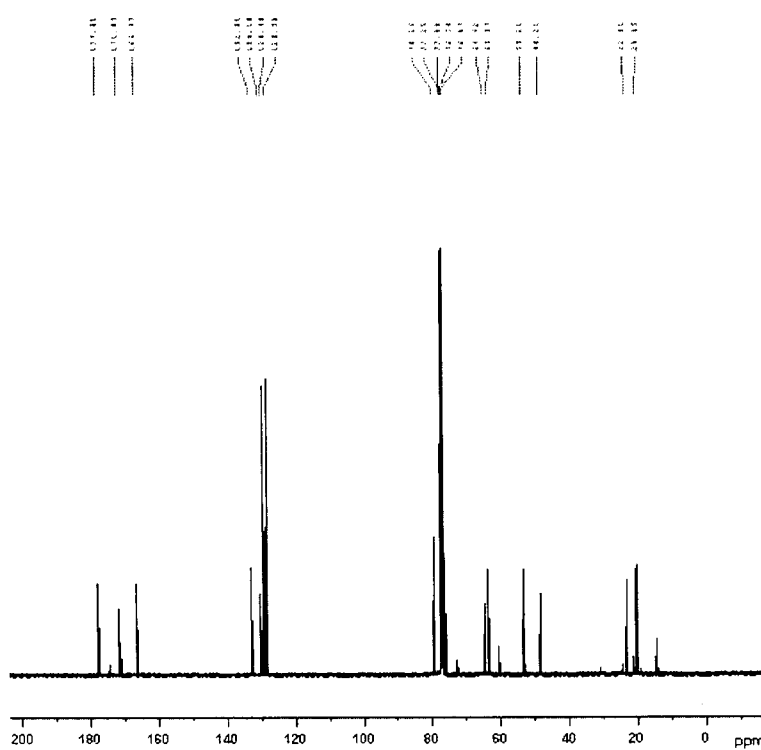


Fig. 24: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (XI-1B) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

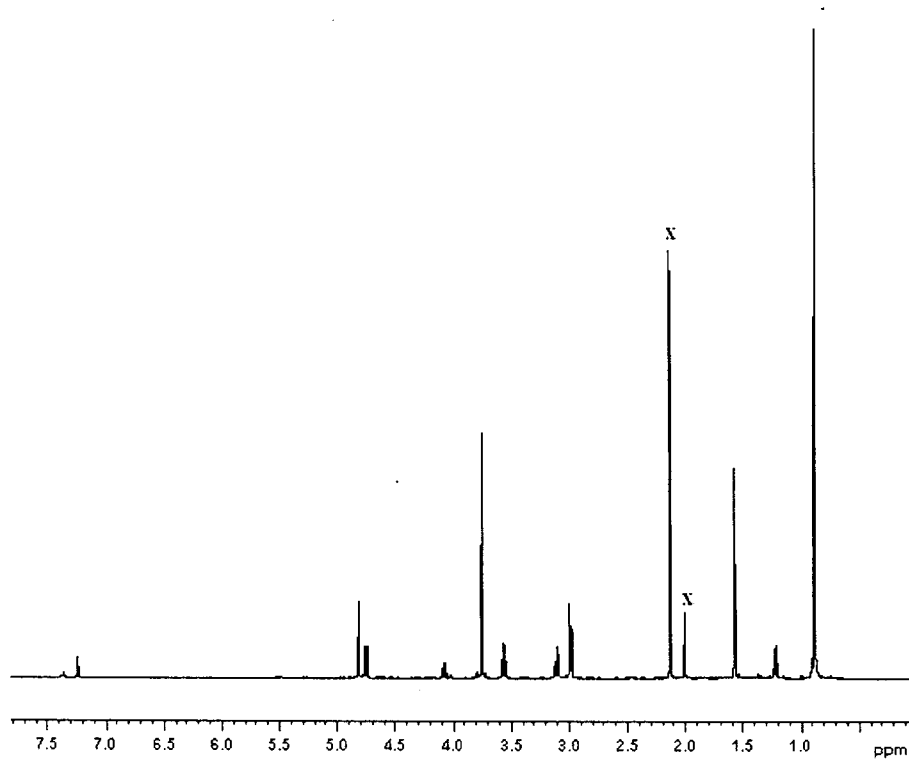


Fig. 25: Espectro de ^1H NMR del compuesto (X-2B) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

29/47

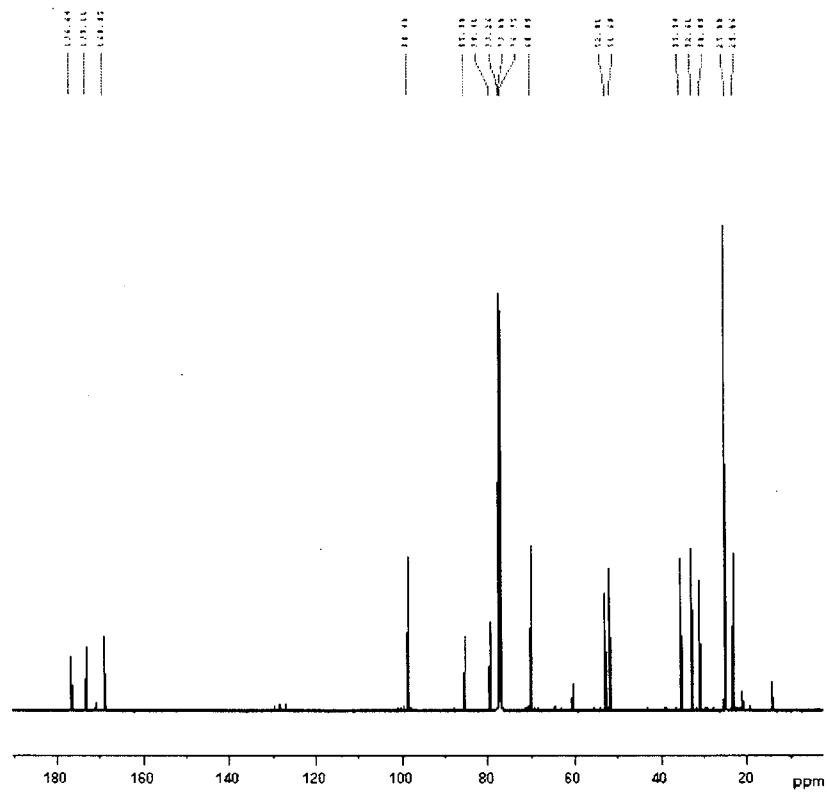


Fig. 26: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (X-2B) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

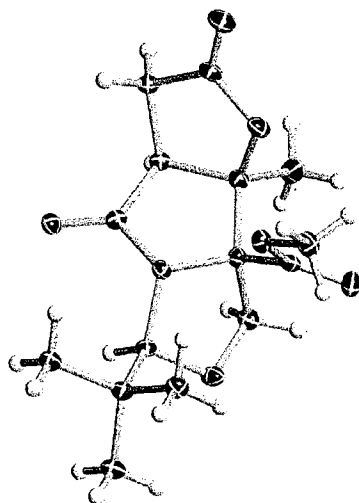


Fig. 27: Estructura cristalina de rayos X del compuesto (X-2B) (R^2 = metilo)

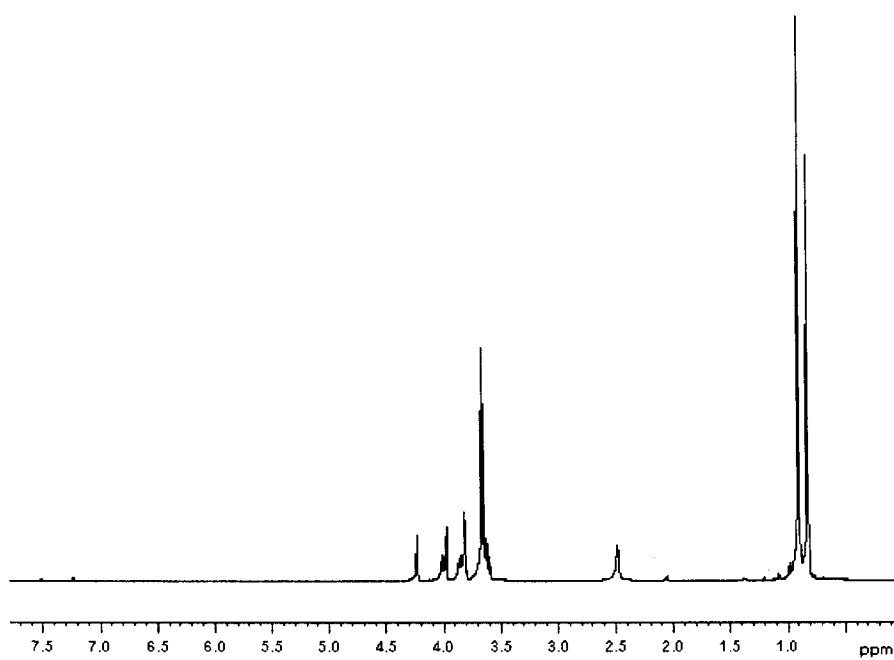
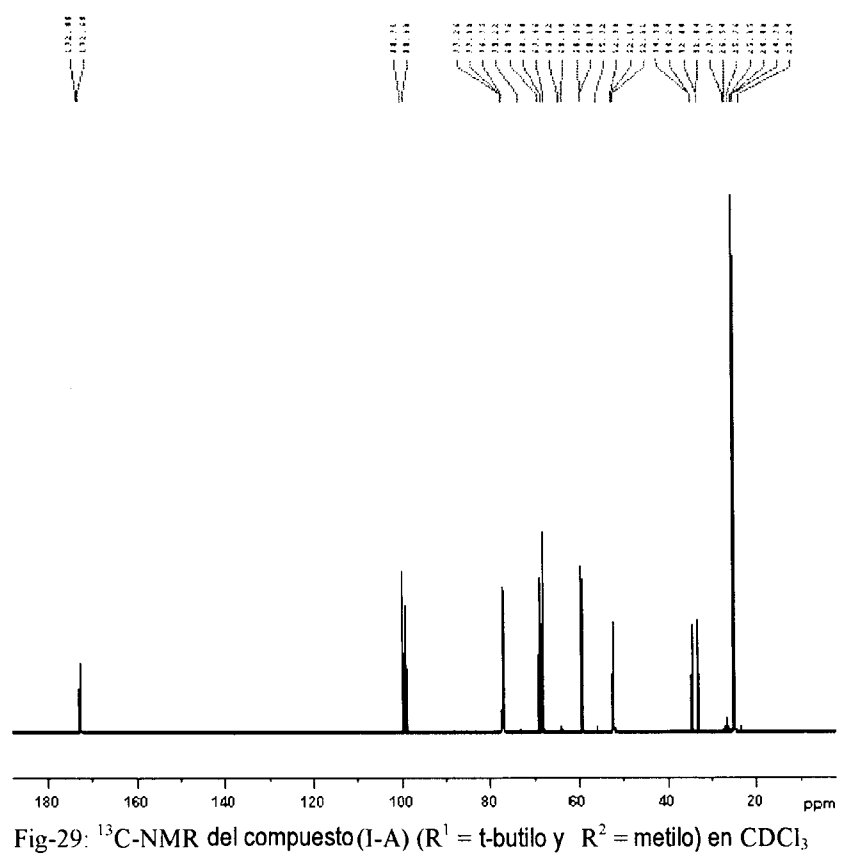


Fig-28: ¹H-NMR del compuesto (I-A) (R^1 = t-butilo y R^2 = metilo) en CDCl₃



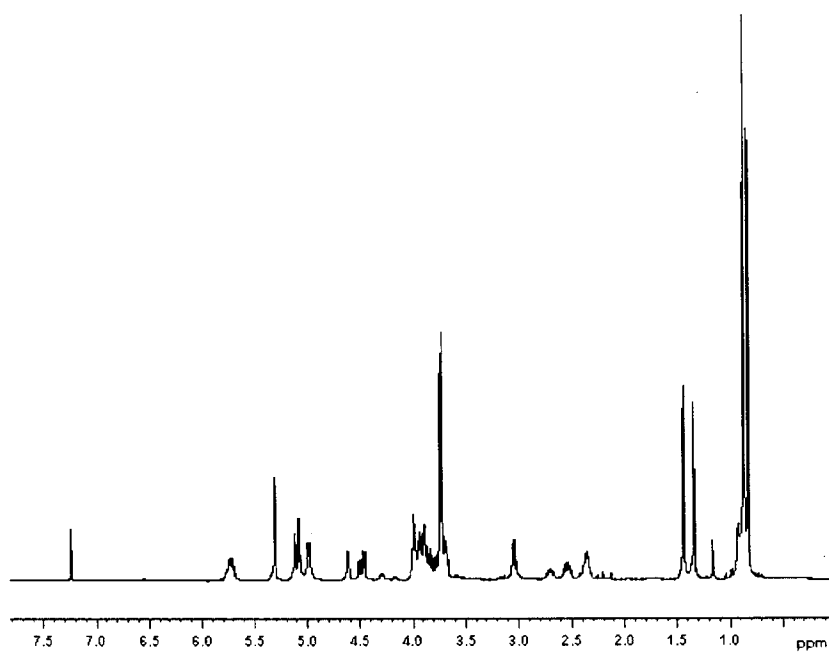


Fig. 30: Espectro ^1H NMR del compuesto (III-1A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

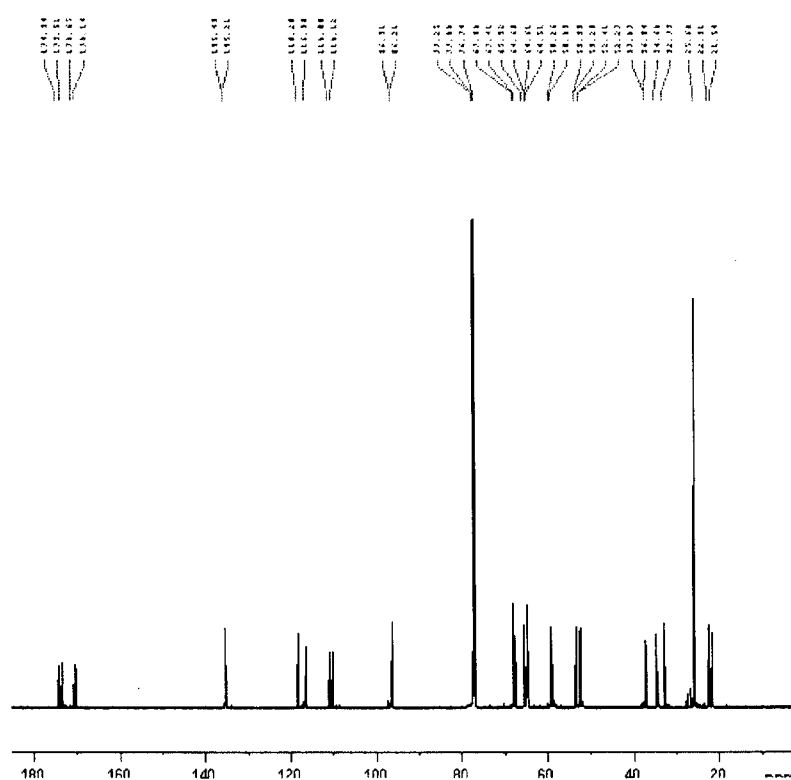


Fig. 31: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (III-1A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

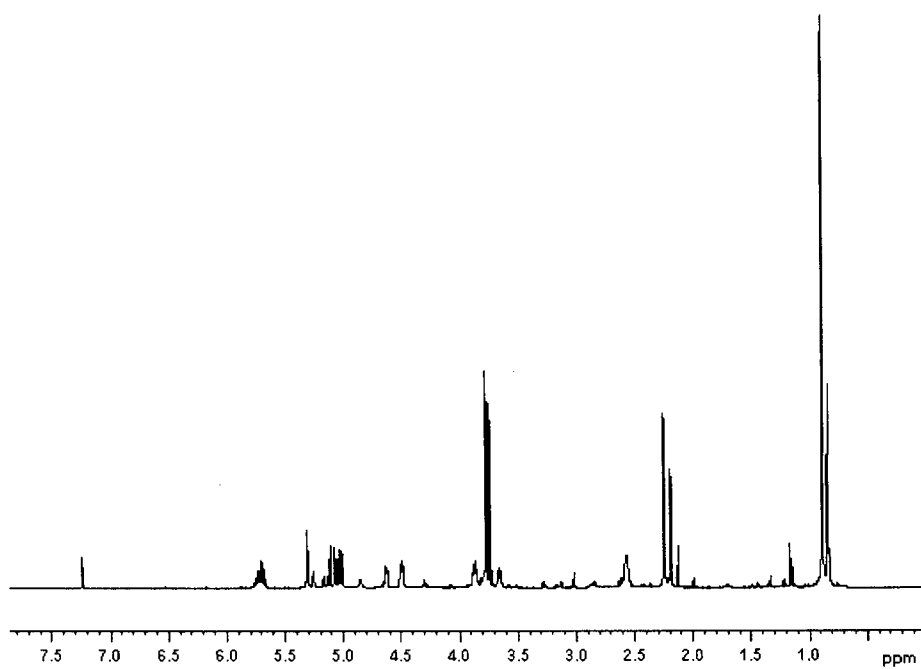


Fig. 32: Espectro ^1H NMR del compuesto (IV-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

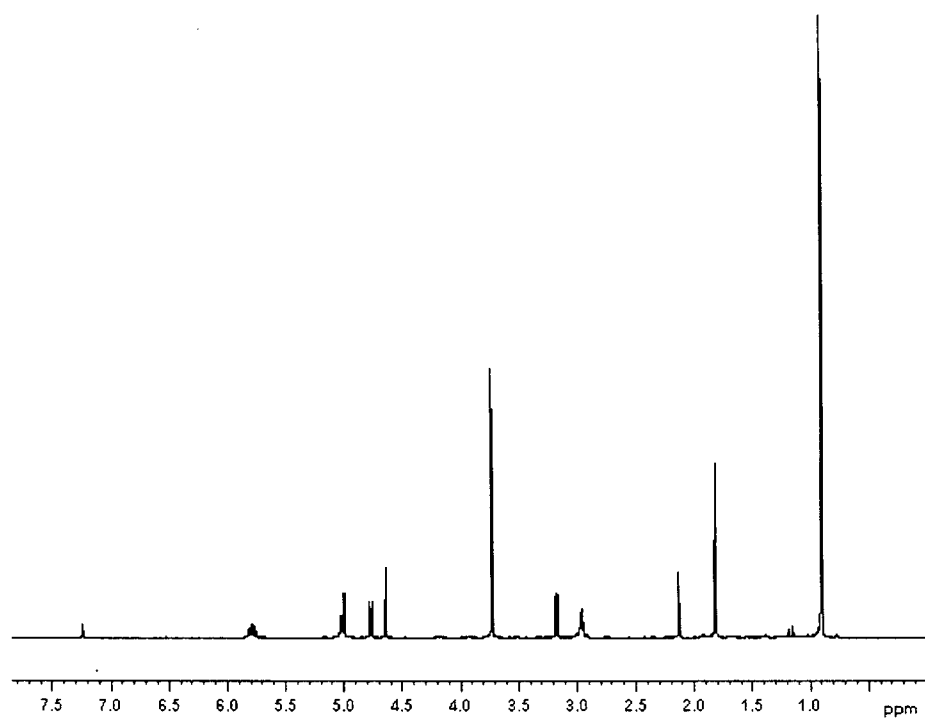


Fig. 34: Espectro ^1H NMR del compuesto (VI-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

37/47

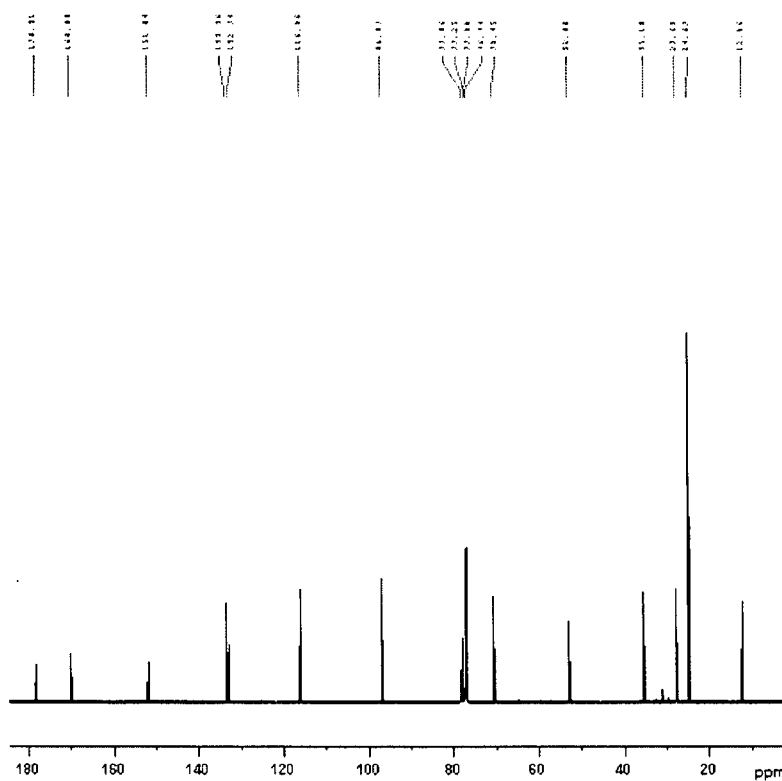


Fig. 35: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (VI-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

38/47

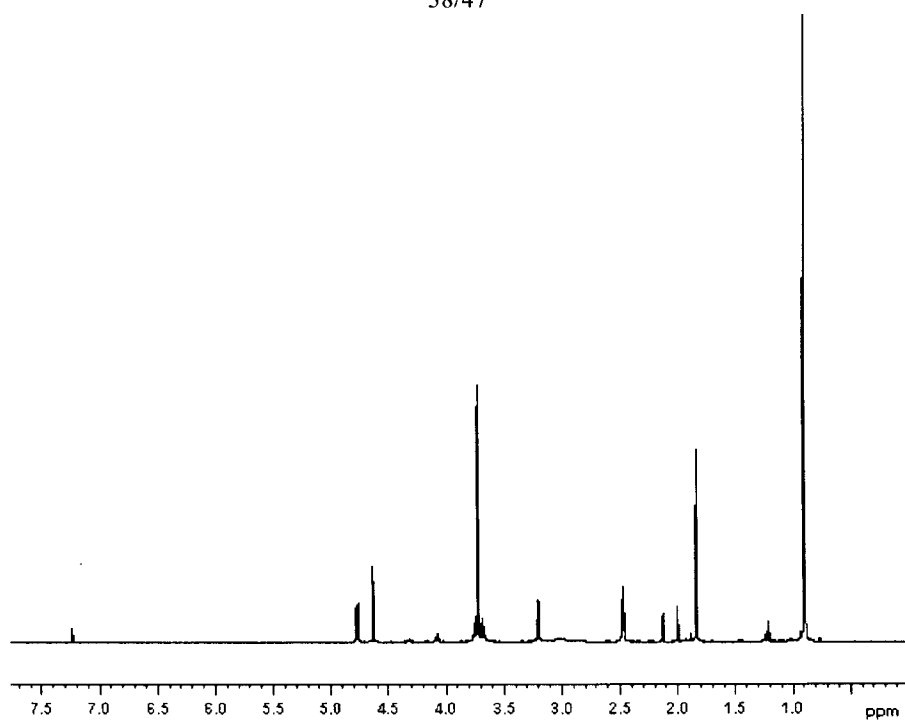


Fig. 36: Espectro ¹H NMR del compuesto (VII-A) (R¹ = t-butilo y R² = metilo) en CDCl₃

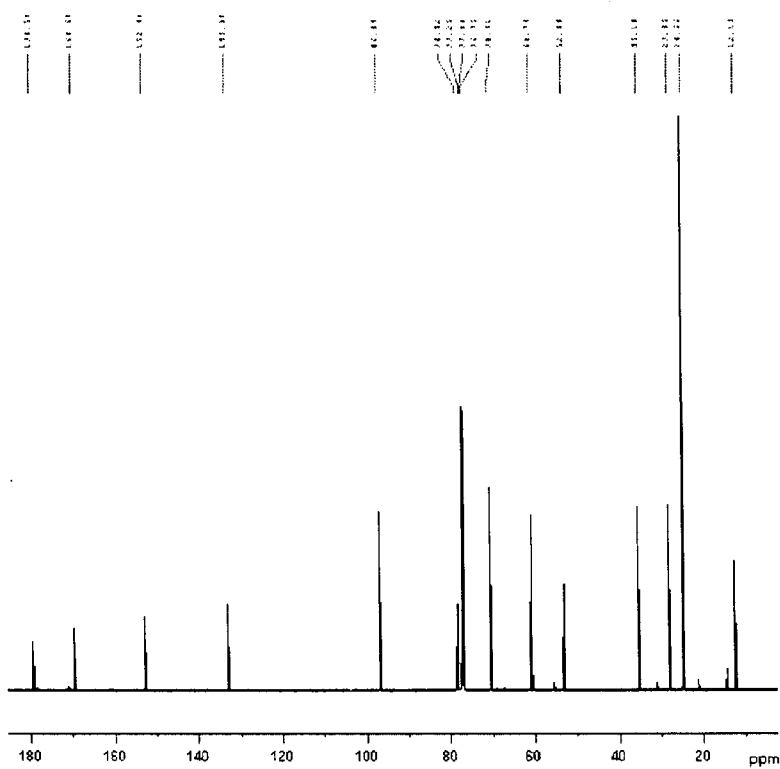


Fig. 37: Espectro ¹³C NMR del compuesto (VII-A) (R¹ = t-butilo y R² = metilo) en CDCl₃

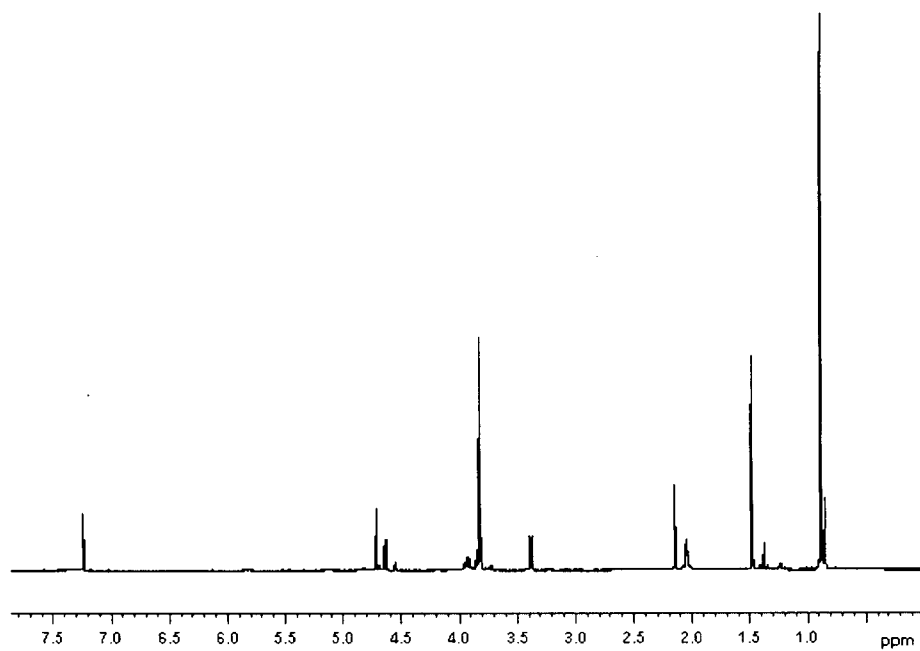


Fig. 38: Espectro ^1H NMR del compuesto (VIII-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

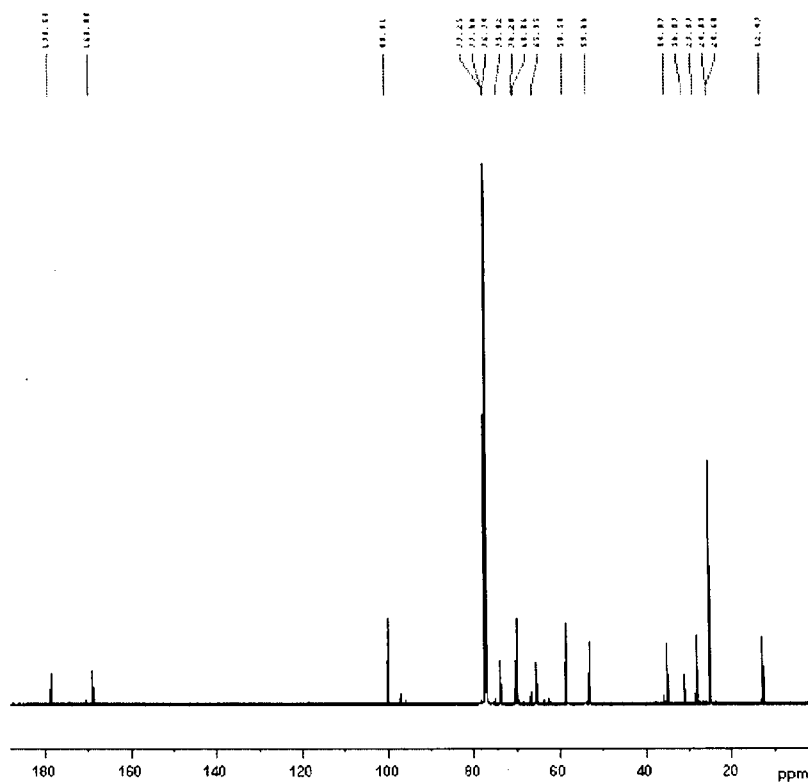


Fig. 39: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (VIII-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

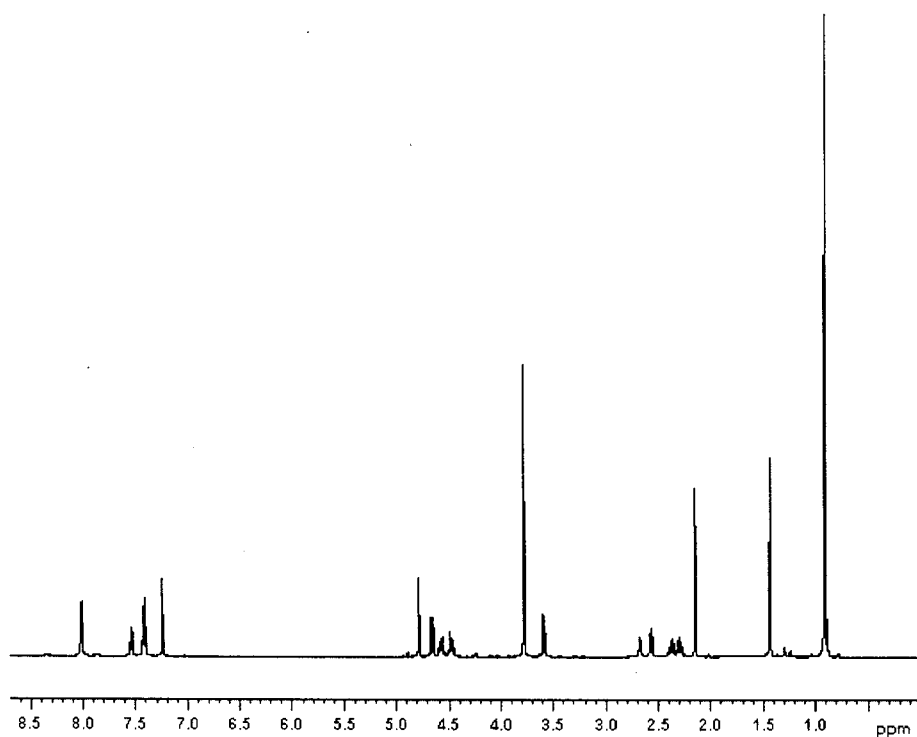


Fig. 40: Espectro ^1H NMR del compuesto (X-1A) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

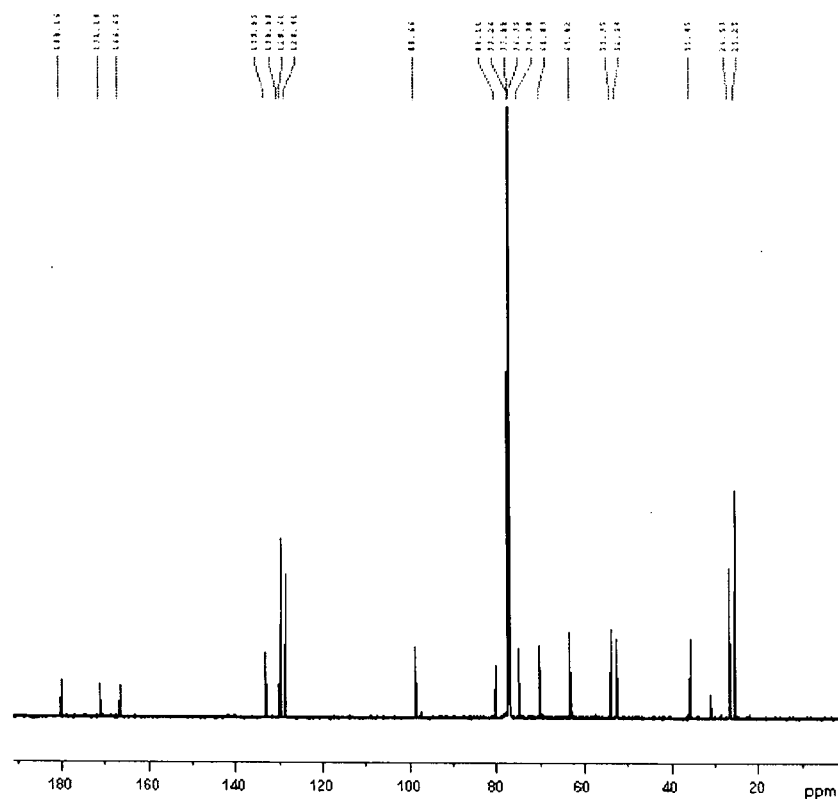


Fig. 41: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (X-1A) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$, $\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

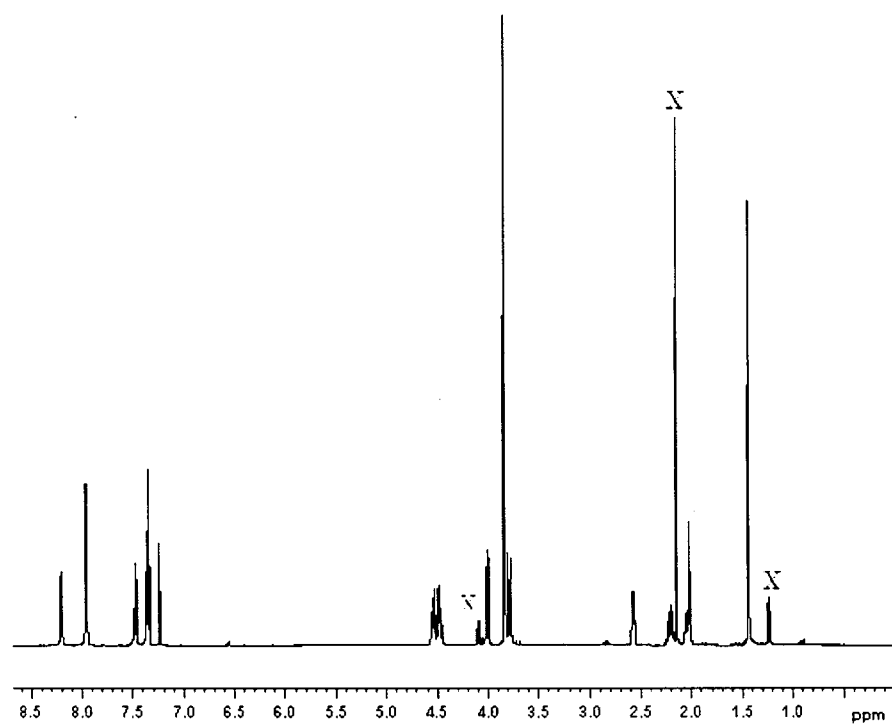


Fig. 42: Espectro ^1H NMR del compuesto (XI-1A) ($\text{PG}^1 = \text{Bz}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

Fig. 44: Espectro ^1H NMR del compuesto (X-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

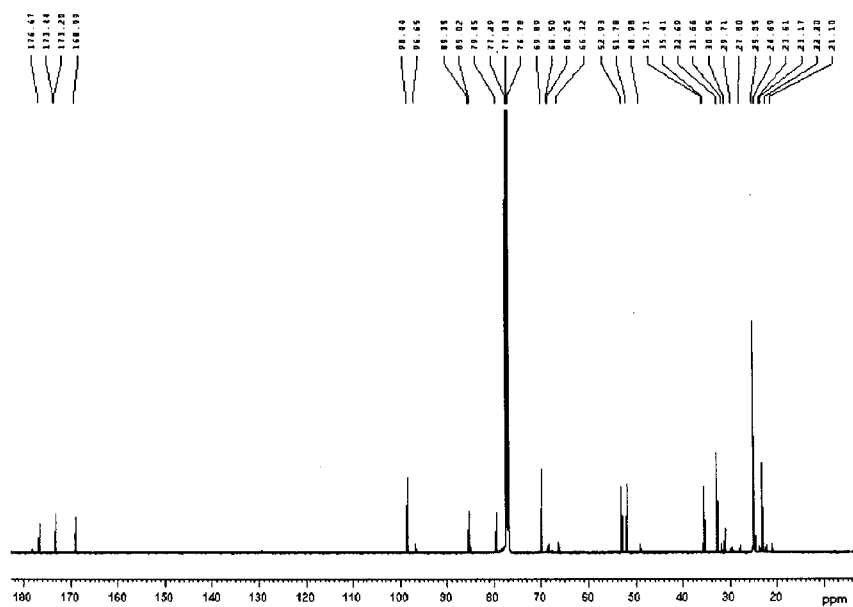


Fig. 45: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (X-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3

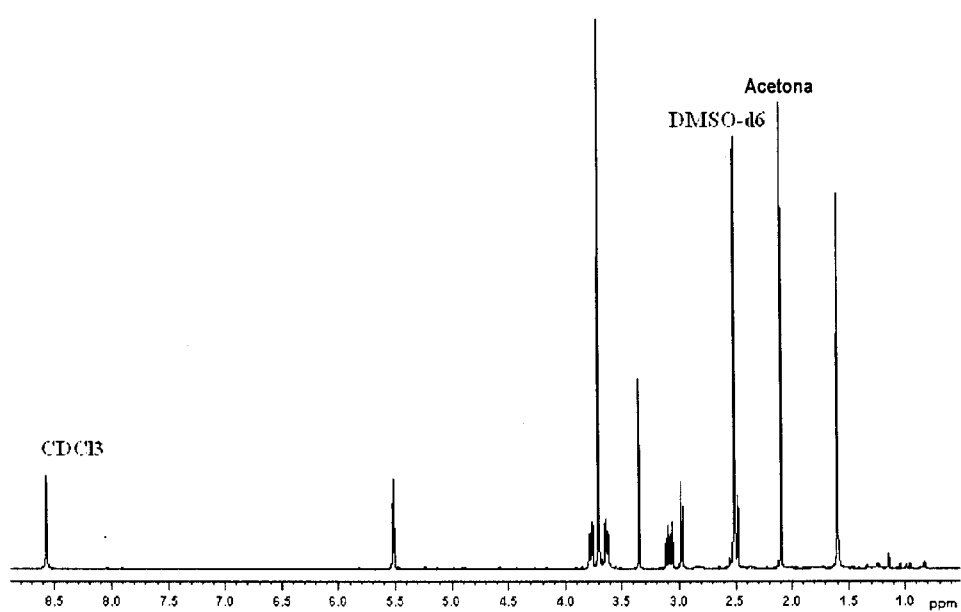


Fig. 46: Espectro ^1H NMR del compuesto (XI-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en mezcla de DMSO-d_6 y CDCl_3

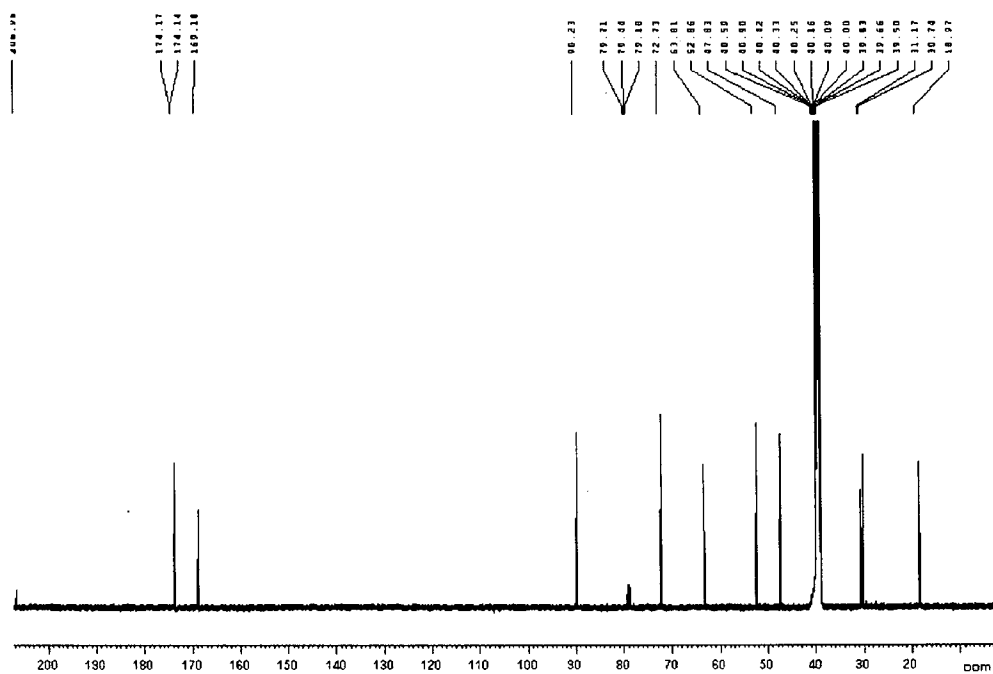


Fig. 47: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (XI-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en mezcla de DMSO-d_6 y CDCl_3

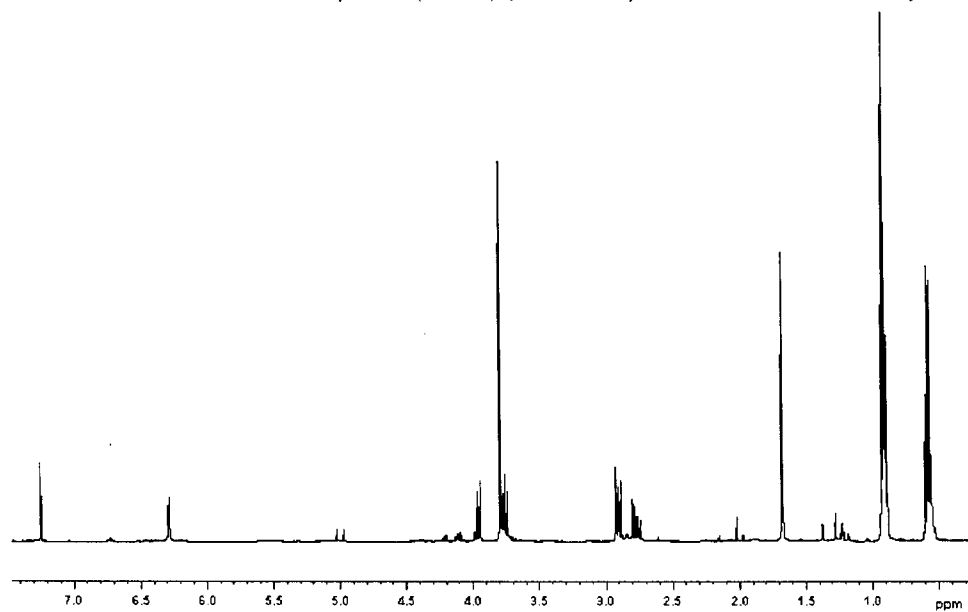
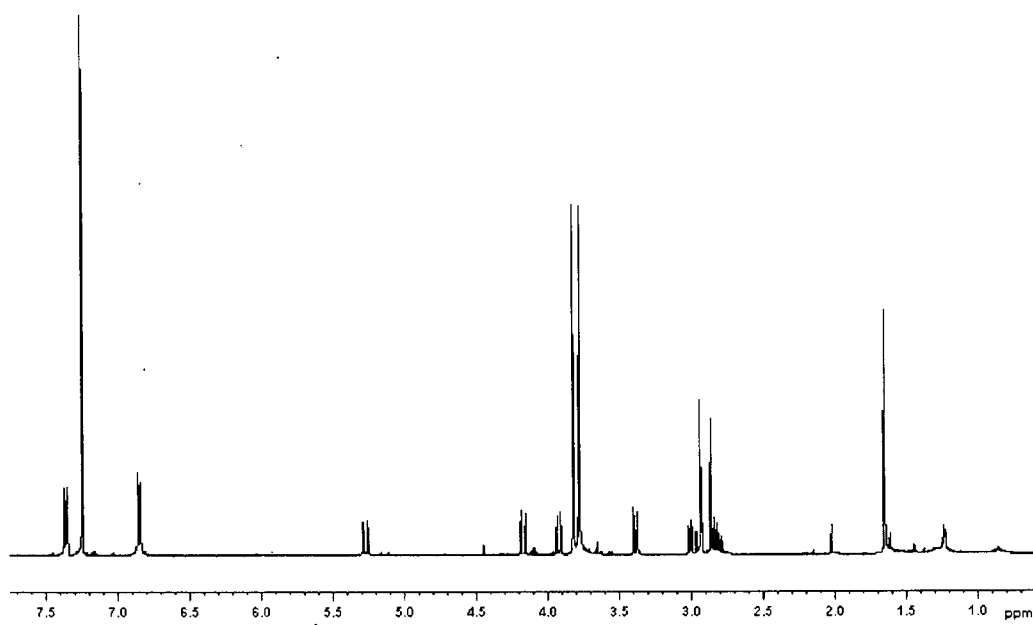
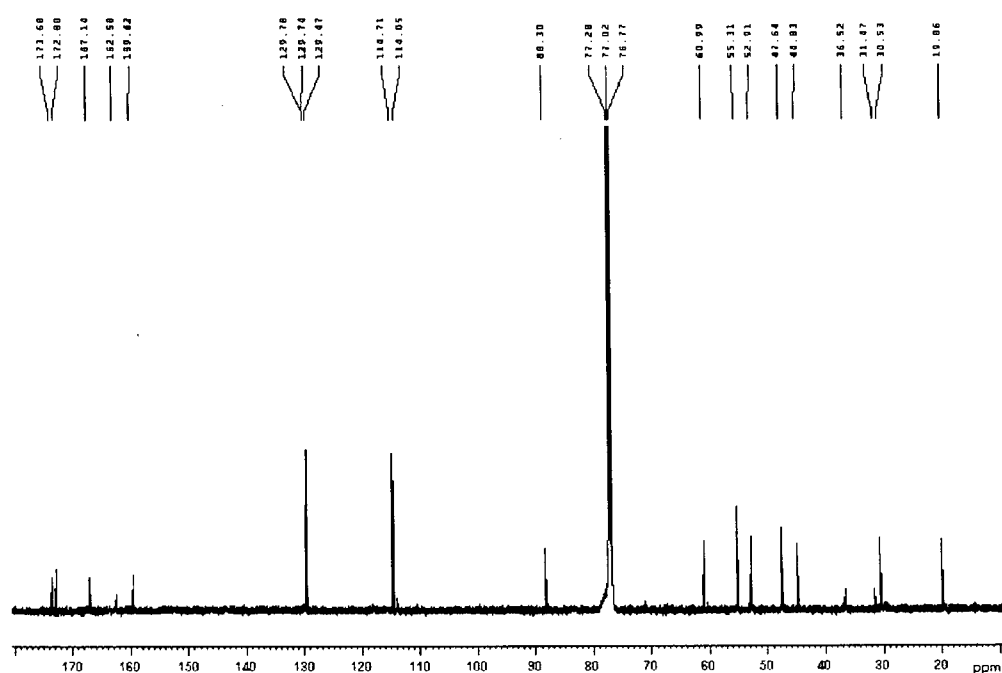


Fig. 48: Espectro ^1H NMR del compuesto (XI-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo y C-5-O-TES}$) en CDCl_3 .

Fig. 49: Espectro ^1H NMR del compuesto (XII-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .Fig. 50: Espectro ^{13}C NMR del compuesto (XII-2A) ($\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

46/47

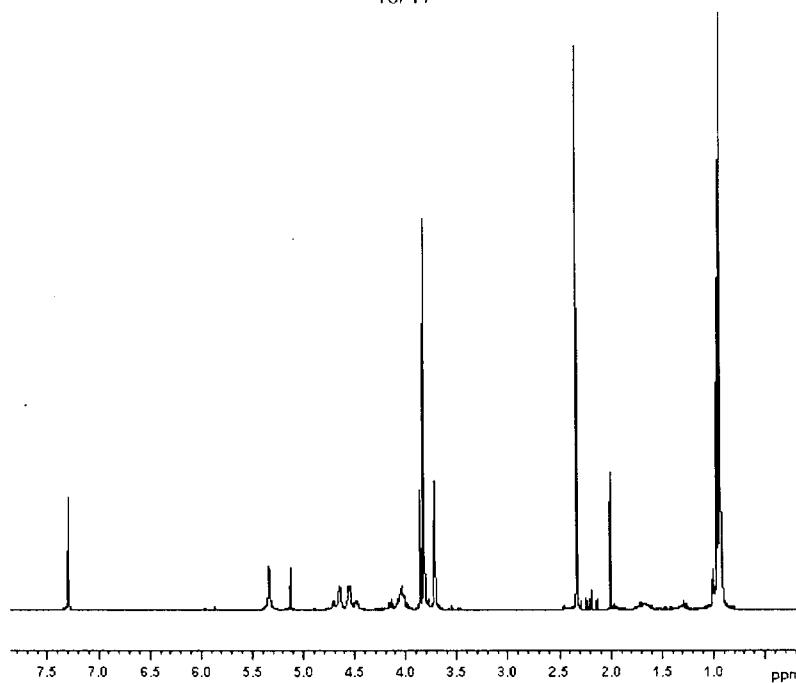


Fig. 51: Espectro ^1H NMR del compuesto de fórmula (III-2A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

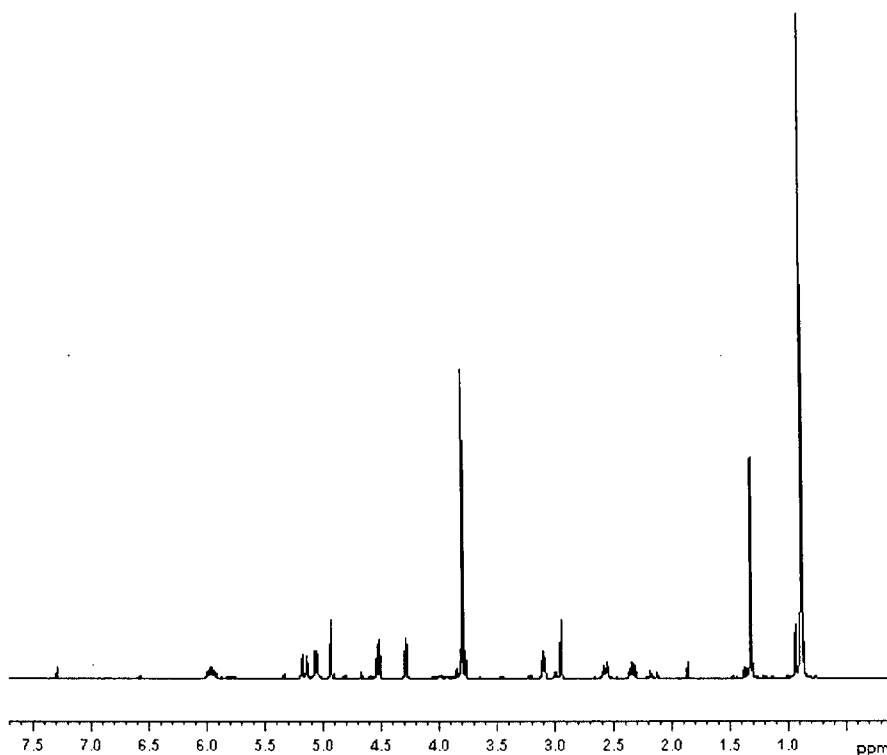


Fig. 52: Espectro ^1H NMR del compuesto de fórmula (Va-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

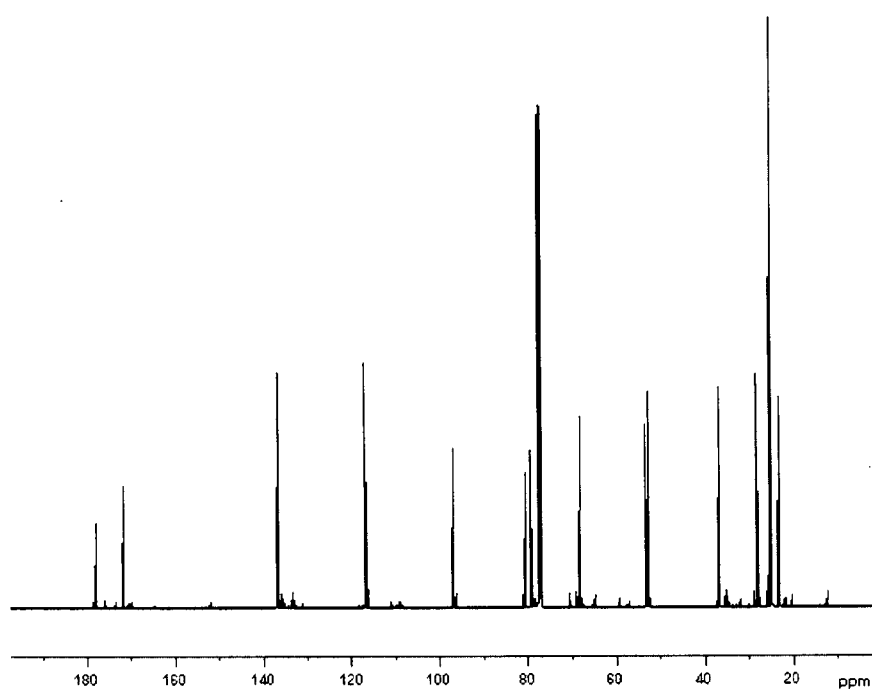


Fig. 53: Espectro ^{13}C NMR del compuesto de fórmula (Va-A) ($\text{R}^1 = \text{t-butilo}$ y $\text{R}^2 = \text{metilo}$) en CDCl_3 .

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-121512- -00000-0000

Fecha: 2010-09-30 17:23:53

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 333

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐
☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita una patente.

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Descripción de la invención

Dibujos de ser estos pertinentes

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

(1) ☒

Indicación que se solicita una PCT

(24) ☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

(23) ☒

Dibujos de ser estos pertinentes

(2) ☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita Diseño Industrial

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 93 Decisión 486/00)

☐
☐
☐
☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

Representación gráfica de un esquema de trazado

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐