Organizacion y
Digitalizacion CSA Ltda

CSA221027

OT 115223

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INVENTIVO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. EXPEDIENTE No. 08-115223

54. TÍTULO **"SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **C07D 207/26**

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. BOGOTA D.C. 29 OCT. 2008

(FORMA P 10)

06-11-2008

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-115223- -00000-0000
Fecha: 2008-10-28 16:27:20 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 477

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: 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: LING, Taotao; MACHERLA, Venkata, Rami, Reddy; POTTS, Barbara, Christine; MANAM, Rama, Rao y MCARTHUR, Katherine. Dirección: 9138 Regents Road, Apt. K. La Jolla, California 92037; 10868 Caminito Arcada, San Diego, California 92131; 2029 Oro Verde Road, Escondido, California 92029; 11633-3 Compass Point Drive, San Diego, California 92126 y 4534 71st Street, La Mesa, California 91941. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/008562 Fecha: 06/04/07

Publicación Internacional No. WO 2007/117591 A3 Fecha: 18/10/07

(6) Título (54) "SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA"

(7) Clasificación Internacional (51) C07D 207/26

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	06-04-06	60/790,168
US	27-06-06	60/816,968
US	07-08-06	60/836,155
US	12-09-06	60/844,132
US	17-01-07	60,885,379

(9) Comprobante de Pago No. 08-78,887 **Fecha:** Octubre 3 de 2008

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona ju
- [x] 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)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, di
- [ ] 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 cin tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero 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.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional, Publicación, Opinión Escrita, Solicitud de rectificación de error en la solicitud internacional con su traducción y Notificación de la decisión relacionada con la sol rectificación con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-115223- -00000-0000

Fecha: 2008-10-28 16:27:20 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 477

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

ECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 78,887
ECHA : OCTUBRE 3 DE 2008

***** C O N S I G N A C I O N *****

EPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	4891913	03/10/2008	12,255,000.00

***** C O N C E P T O *****

ANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
			TOTAL : $	501,000.00

ON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

ESPONSABLE : _____

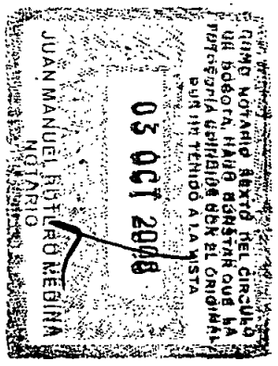
ECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** 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 esta 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



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Ilbar Espinol
LA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2008 JUN 11 A 11:10

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

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 Nº 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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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. Nº 241116
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".

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 OCT 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

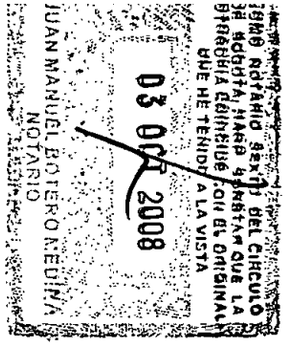
Firma (ilegible)

N. del T: hay un sello de tinta: Linda D. Rodríguez. Comisión Nº 1523682, Notario Público, California, Condado de San Diego. La comisión expira: Oct. 31, 2008.

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 OCT 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

B



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

Elba Espinel
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 JUN 14 A 11:11

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

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:*

10. *Signature*

Secretary of State

BY

(REV. 4-05)

OSP 05 89970

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 OCT 2008

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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/~~are~~ 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
Comm. # 1523682
NOTARY PUBLIC - CALIFORNIA
San Diego County
My Comm. Expires Oct. 31, 2008

Linda D. Rodriguez
Signature

1710742
051205

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
03 OCT 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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

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.

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

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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, President & CEO

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

DIEZ NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 OCT 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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 Sethna

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

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 OCT 2008
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

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*

Secretary of State

BY

(EV. 4-05)

OSP 05 89970

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

03 OCT 2008

JUAN MANUEL GUTIERREZ MEDINA
NOTARIO

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/~~are~~ 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
Comm. # 1523682
NOTARY PUBLIC - CALIFORNIA
San Diego County
My Comm. Expires Oct. 31, 2008

Linda D. Rodriguez
Signature

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
03 OCT 2008
JUAN MANUEL GUTIERREZ ZUÑIGA
NOTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 28-10-08

(30) Prioridad

(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
60/790,168	06-04-06	US
60/816,968	27-06-06	US
60/836,155	07-08-06	US
60/844,132	12-09-06	US
60/885,379	17-01-07	US

(51) Int Cl: C07D 207/26

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

(72) Inventor(es) LING, Taotao; MACHERLA, Venkata, Rami, Reddy; POTTS, Barbara, Christine; MANAM, Rama, Rao y MCARTHUR, Katherine.

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-11-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **06/04/07**
No. de solicitud ***PCT/US2007/008562***

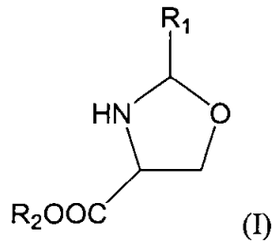
(87) Publicación internacional
Fecha: **18/10/07**
N° publicación: ***WO 2007/117591 A3***

(54) Titulo: **"SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA"**

Resumen - Reivindicación(es):

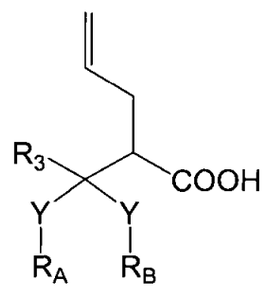
Un método para la síntesis química, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I):



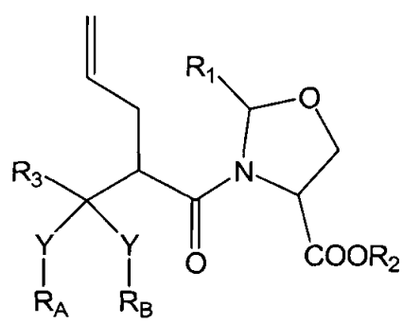
(I)

con un compuesto de la fórmula (II):



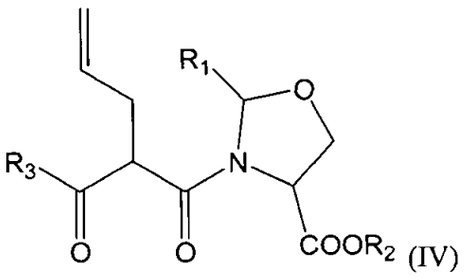
(II)

para formar un compuesto de la fórmula (III):



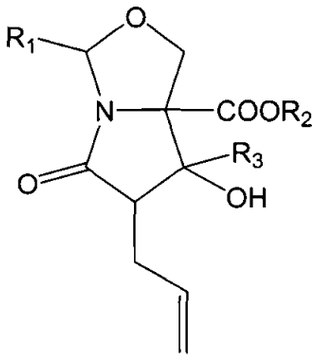
(III)

(b) desproteger el compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV):



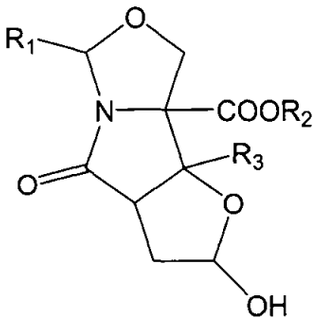
(IV)

(c) llevar a cabo una reacción de aldol intramolecular en el compuesto de la fórmula (IV) para formar un compuesto de la fórmula (V):



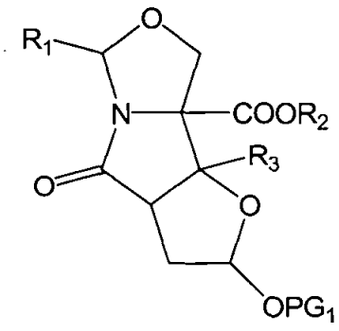
(V)

(d) romper el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario para formar un compuesto de la fórmula (VI):



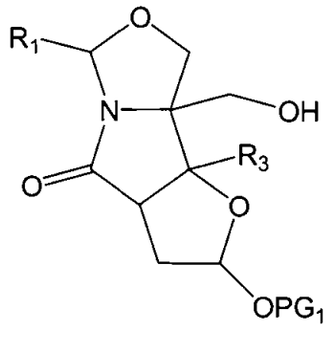
(VI)

(e) proteger el hemiacetal del compuesto de la fórmula (VI) para formar un compuesto de la fórmula (VII):



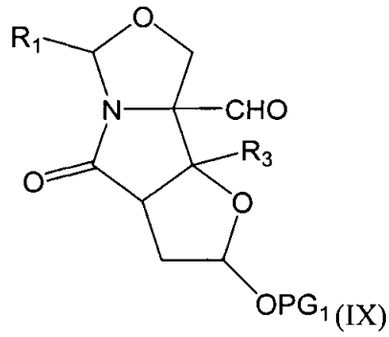
(VII)

(f) reducir el grupo $COOR_2$ del compuesto de la fórmula (VII) a un alcohol para formar un compuesto de la fórmula (VIII):



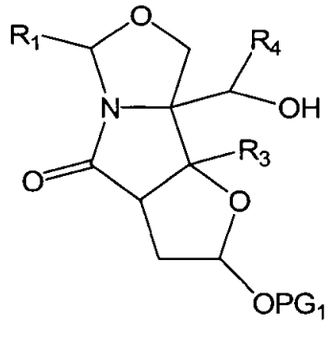
(VIII)

(g) oxidar el alcohol del compuesto de la fórmula (VIII) para formar un compuesto de la fórmula (IX):



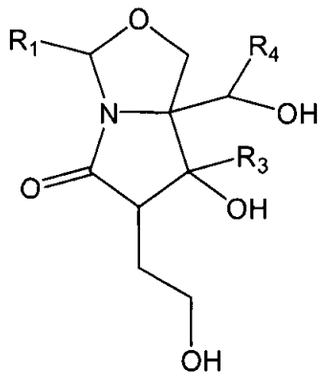
(IX)

(h) agregar el R_4 al compuesto de la fórmula (IX) al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) con un residuo organometálico que contiene al menos un R_4 para formar un compuesto de la fórmula (X):



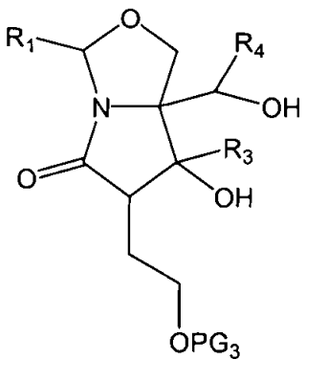
(X)

(i) retirar el PG_1 en el compuesto de la fórmula (X) y abrir reductivamente el hemiacetal del compuesto de la fórmula (X) para formar un compuesto de la fórmula (XXIII):



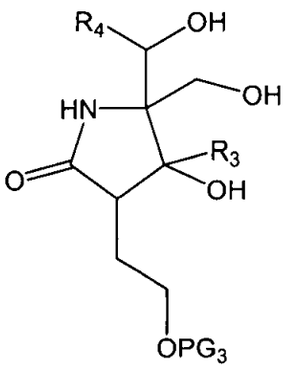
(XXIII)

(j) proteger el grupo hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XXIII) para formar un compuesto de la órmula (XXIV):



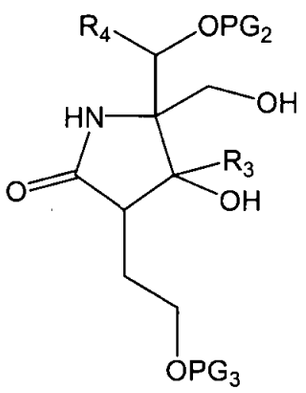
(XXIV)

(k) romper el grupo aminal del compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula XXV):



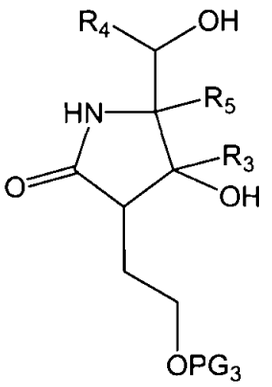
(XXV)

(l) proteger el alcohol secundario del compuesto de la fórmula (XXV) para formar un compuesto de la fórmula XXVp):



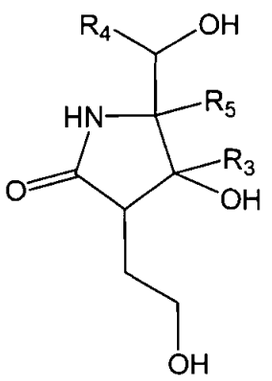
(XXVp)

(m) convertir el grupo alcohol primario y retirar el residuo del grupo de protección PG_2 en el alcohol secundario del compuesto de la fórmula (XXVp) para formar un compuesto de la fórmula (XXVI):



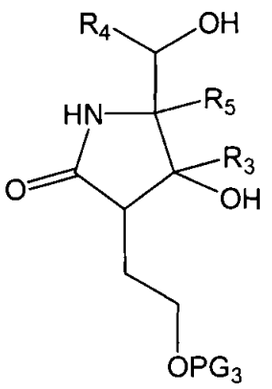
(XXVI)

(n) retirar el residuo del grupo de protección PG_3 en el alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVII):



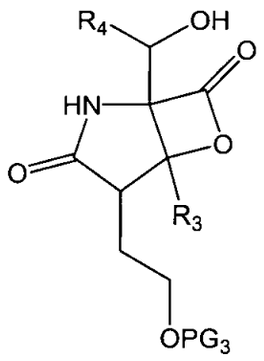
(XXVII)

(o) proteger el alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXVII) con el residuo del grupo de protección PG_3 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI), en donde el PG_3 puede ser el mismo o diferente al PG_3 en la etapa (m):



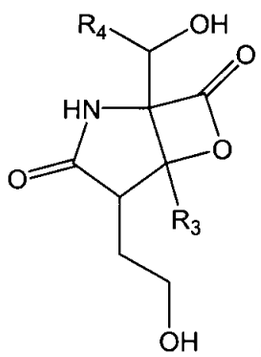
(XXVI)

(p) llevar a cabo una reacción de lactonización en el compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVIII):



(XXVIII)

(q) retirar el residuo del grupo de protección PG_3 en el compuesto de la fórmula (XXVIII) para formar un compuesto de la fórmula (XV):



(XV)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo; carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido;

Y es oxigeno o azufre;

Z es halógeno; y

PG_1 y PG_3 son cada uno un residuo del grupo de protección.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28/10/08
(51) Clasificación Internacional : C07D 207/26

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

(72) Inventor(es) LING, Taotao; MACHERLA, Venkata, Rami, Reddy; POTTS, Barbara, Christine; MANAM, Rama, Rao y MCARTHUR, Katherine.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	60/790,168	**06/04/06**	**US**
	60/816,968	**27-06-06**	**US**
	60/836,155	**07-08-06**	**US**
	60/844,132	**12-09-06**	**US**
	60/885,379	**17-01-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06/11/08
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 06/04/07
No. De solicitud ***PCT/US2007/008562***

(87) Publicación internacional:
Fecha: 18/10/07
No. Publicación : **WO 2007/117591 A3**

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Titulo: **"SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA"**

(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

Un método para la síntesis química, que comprende las etapas de:

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

19

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud:
(22) Fecha de solicitud: 28/10/08
(51) Clasificación Internacional : C07D 207/26

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

(72) Inventor(es) LING, Taotao; MACHERLA, Venkata, Rami, Reddy; POTTS, Barbara, Christine; MANAM, Rama, Rao y MCARTHUR, Katherine.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/790,168	**06-04-06**	**US**
	60/816,968	**27-06-06**	**US**
	60/836,155	**07-08-06**	**US**
	60/844,132	**12-09-06**	**US**
	60/885,379	**17-01-07**	**US**

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 06-11-08
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: **06/04/07**
No. de solicitud ***PCT/US2007/008562***

(87) Publicación internacional
Fecha: **18/10/07**
N° publicación: ***WO 2007/117591 A3***

(54) Titulo: **"SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA"**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008562

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D207/26 C07D263/04 C07D491/04 C07D498/04 C07D498/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ATSUSHI ENDO AND SAMUEL J. DANISHEFSKY: "Total Synthesis of Salinosporamide A" J. AM. CHEM. SOC., vol. 127, no. 23, 2005, page 8298 - 8299, XP002459523	1-74, 118-165
X	and supporting information, pages S1-S23, S1, S2, S21	75-117, 166-185
A	WO 2006/028525 A (NEREUS PHARMACEUTICALS INC [US]; POTTS BARBARA CHRISTINE [US]; MACHERL) 16 March 2006 (2006-03-16)	1-74, 118-165
X	pages 46-57, 99-112, 115, 119, 122-125,claims 1,5	75-117, 166-185

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C

[X] See patent family 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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
3 December 2007	26/03/2008

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
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	Grassi, Damian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/008562

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/099687 A (HARVARD COLLEGE [US]; COREY ELIAS J [US]) 27 October 2005 (2005-10-27)	1-74, 118-165
X	claims 17,21	75-117, 166-185
A	US 2005/228186 A1 (COREY ELIAS J [US]) 13 October 2005 (2005-10-13)	1-74, 118-165
X	claim 1	75-117, 166-185

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2007/008562

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search reportcovers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-74, 118-165

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 1-74, 118-165

Methods for the preparation of compounds of formulas III-X and XXIII-XXVp, these compounds per se and methods involving the use of these compounds.

---

2. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C1-12alkyl (as arylalkyl, heteroarylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, (heterocyclyl)alkyl, acylalkyl, azidoalkyl, aminoalkyl, salt of an aminoalkyl, carboxyalkyl, salt of carboxyalkyl, alkylaminoalkyl, salt of an alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, salt of a dialkylaminoalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, alkanesulfonylalkyl, alkanesulfinylalkyl, alkoxysulfinylalkyl, thiocyanoalkyl, boronic acidalkyl, boronic esteralkyl, guanidinoalkyl, salt of a guanidinoalkyl, sulfoalkyl, salt of a sulfoalkyl, alkoxysulfonylalkyl, sulfooxyalkyl, salt of a sulfooxyalkyl, alkoxysulfonyloxyalkyl, phosphonooxyalkyl, salt of a phosphonooxyalkyl, (alkylphosphooxy)alkyl, phosphorylalkyl, salt of a phosphorylalkyl, (alkylphosphoryl)alkyl, pyridinylalkyl, salt of a pyridinylalkyl, salt of a heteroarylalkyl, halogenated alkyl or polyhalogenated alkyl); and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

3. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C2-12alkenyl; and the compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

4. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C2-12alkynyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

5. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C3-12cycloalkyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

6. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C3-12cycloalkenyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

7. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C3-12cycloalkynyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

8. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted C3-12heterocyclyl or heteroaryl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

9. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted aryl (as phenyl); and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

10. claims: 75-117, 166-185 (all part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted acyl, alkyloxycarbonyloxy, carbonylacyl, aminocarbonyl, carboxy; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

11. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is unsubstituted alkyl and R4 is optionally substituted azido or cyano; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

12. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is optionally substituted alkyl (as arylalkyl); and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

13. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is optionally substituted cycloalkyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

14. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is optionally substituted alkenyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

15. claims: 75-117, 166-185 (all part)

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is optionally substituted cycloalkenyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

---

16. claims: 75-117, 166-185 (all part)

Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R3 is optionally substituted aryl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

NEREUS.131VPC

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 October 2007 (18.10.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/117591 A3

(51) International Patent Classification:
C07D 207/26 (2006.01) *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 263/04 (2006.01) *C07D 498/14* (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2007/008562

(22) International Filing Date: 6 April 2007 (06.04.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/790,168	6 April 2006 (06.04.2006)	US
60/816,968	27 June 2006 (27.06.2006)	US
60/836,155	7 August 2006 (07.08.2006)	US
60/844,132	12 September 2006 (12.09.2006)	US
60/885,379	17 January 2007 (17.01.2007)	US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 10480 Waterridge Circle, San Diego, California 92121 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **LING, Taotao** [CN/US]; 9138 Regents Road, Apt K, La Jolla, California 92037 (US). **MACHERLA, Venkata, Rumi, Reddy** [IN/US]; 10868 Camunito Arcada, San Diego, California 92131 (US). **POTTS, Barbara, Christine** [US/US]; 2029 Oro Verde Road, Escondido, California 92029 (US). **MANAM, Rama, Rao** [IN/US]; 11633-3 Compass Point Drive, San Diego, California 92126 (US). **MCARTHUR, Katherine** [US/US]; 4534 71st Street, La Mesa, California 91941 (US)

(74) Agent: **MALLON, Joseph, J.**; Knobbe Martens Olson & Bear, LLP, 2040 Main Street, Fourteenth Floor, Irvine, CA 92614 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, 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, 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, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
8 May 2008

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

(57) Abstract: The present invention 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 from a compound of formula (V).

WO 2007/117591 A3

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2007/008562	06.04.2007	06.04.2006

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D207/26 C07D263/04 C07D491/04 C07D498/04 C07D498/14

Applicant
NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notifed the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	see form PCT/ISA/210	Grassi, Damian Telephone No. +49 89 2399-8499

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2007/008562

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☐ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☐ on paper

      ☐ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☐ contained in the international application as filed.

      ☐ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 75-117,166-185

because:

☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☒ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos. 75-117,166-185

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Therefore, the compound of formula XXVI cannot establish unity among the alternative processes encompassed by claim 75. For the analogous reasons, claim 85 (technical problem: providing an alternative process for the preparation of compounds of formula XXVIII) is also not unitary.

The technical problem underlying the present claim 166 is seen in the provision of an alternative intermediate suitable for the preparation of salinosporamide A.
The claimed solution to problem is a derivative of known compound XXVII in which the primary hydroxyl group is protected. However, this solution does not involve a inventive step because it is obvious to the skilled person merely looking for an alternative intermediate to provide such an intermediate by protecting the primary hydroxy group in the known compounds of formula XXVII.
Moreover, the document D3 prompts the skilled person to compounds of present formula XXVI (cf. claims 17 and 21: one R^2 is H and the other R^2 is ethyl substituted with C1 alkoxy).
Therefore, the compound of formula XXVI cannot establish unity among the alternative compounds encompassed by claim 166. For the same reasons, the claim 80 relating to the preparation of compounds of formula XXVI from known compounds of formula XXVII is also not unitary.

The technical problem underlying the present claims 95, 104, 109 and 116 is considered to be the provision of an alternative method for the preparation of known compounds. The claims 104 and 109 do not appear to be novel over D2 (cf. pages 107-110) and the claims 90 and 100 are only novel due to the provisos.

The technical problem underlying the present claims 90 and 100 is considered to be the provision of a method for the preparation of new compounds. However, the compounds only appear to be novel due to the provisos, excluding the known compounds having the same core structure.

The technical problem underlying the present claims 172, 177 and 182 is the provision of alternative intermediates suitable for the preparation of salinosporamide A and its analogs. However, again the compounds only appear to be novel due to the provisos, excluding the known compounds having the same core structure.

In view of the prior art referred to above, the claims 13, 14, 17, 18, 24, 27, 32, 35, 38, 41, 44, 50, 55, 60, 65, 70, 118, 121, 124, 129, 132, 135, 138, 141, 146, 151, 156 and 161 do not share a common or corresponding special technical feature as required by Rule 13.2 PCT with the other independent claims.

Additionally, the other independent claims 90, 95, 100, 104, 109, 116, 172, 177 and 182 are also not unitary, because the documents D1, D2 and D3 already disclose the technical features which these claims have in common (i.e. the common structural elements). It is noted that the various provisos in the process and product claims cannot establish unity among the different inventions because the structural features common to these inventions (i.e. the core structure defined by the formulas) are nevertheless known.
It can also be mentioned that the claim 1 encompassing almost all intermediates and process steps of the further independent claims cannot establish unity among the different inventions. However, the claim 1 has been grouped with the first invention.

Therefore, the present application lacks unity of invention (Rule 13.1 PCT).

The following different inventions can be identified:

I Methods for the preparation of compounds of formulas III-X and XXIII-XXVp, these compounds per se and methods involving the use of these compounds (claims 1, 13, 14, 17, 18, 24, 27, 32, 35, 38, 41, 44, 50, 55, 60, 65, 70, 118, 121, 124, 129, 132, 135, 138, 141, 146, 151, 156, and 161).

II Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{1-12}alkyl (as arylalkyl, heteroarylalkyl, (cycloalkyl)alkyl, (heterocyclyl)alkyl, acylalkyl, azidoalkyl, aminoalkyl, salt of an aminoalkyl, carboxyalkyl, salt of carboxyalkyl, alkylaminoalkyl, salt of an alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, salt of a dialkylaminoalkyl, alkylthioalkyl, arylthioalkyl, alkanesulfonylalkyl, alkanesulfinylalkyl, alkoxysulfinylalkyl, thiocyanoalkyl, boronic acidalkyl, boronic esteralkyl, guanidinoalkyl, salt of a guanidinoalkyl, sulfoalkyl, salt of a sulfoalkyl, alkoxysulfonylalkyl, sulfooxyalkyl, salt of a sulfooxyalkyl, alkoxysulfonyloxyalkyl, phosphonooxyalkyl, salt of a phosphonooxyalkyl, (alkylphosphooxy)alkyl, phosphorylalkyl, salt of a

phosphorylalkyl, (alkylphosphoryl)alkyl, pyridinylalkyl, salt of a pyridinylalkyl, salt of a heteroarylalkyl, halogenated alkyl or polyhalogenated alkyl); and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

III Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{2-12}alkenyl; and the compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

IV Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{2-12}alkynyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

V Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{3-12}cycloalkyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

VI Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{3-12}cycloalkenyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

VII Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{3-12}cycloalkynyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

VIII Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted C_{3-12}heterocyclyl or heteroaryl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

IX Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI,

XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted aryl (as phenyl); and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

X Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted acyl, alkyloxycarbonyloxy, carbonylacyl, aminocarbonyl, carboxy; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

XI Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is unsubstituted alkyl and R_4 is optionally substituted azido or cyano; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

XII Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is optionally substituted alkyl (as arylalkyl); and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

XIII Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is optionally substituted cycloalkyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

XIV Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is optionally substituted alkenyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

XV Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is optionally substituted cycloalkenyl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

XVI Methods for the preparation of compounds of formulas XXVI, XXVII, XXVIII, XV, XVI, XXII and XVI-1A (claims 75, 80, 85, 90, 95, 100, 104, 109 and 116 [all part]) wherein R_3 is optionally substituted aryl; and these compounds XXVI, XXVII, XXVIII and XV per se (claims 166, 172, 177 and 182 [all part]).

TRADUCCION OFICIAL No. 2008-10-27-811
DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:
KNOBBE, AMRTENS, OLSON & BEAR, LLP
Atn. Mallon, Joseph J.
2040 Main Street
Fourteenth Floor
Irvine, CA 92614
Estados Unidos de América

PCT

NOTIFICACION DE LA DECISION RELACIONADA CON LA SOLICITUD DE RECTIFICACION

(Regla 91.3(a) y (d))

Fecha de envío por correo (día/mes/año) 13 / 08 / 2008	
Archivo de referencia del solicitante o agente NEREUS.131VP	**RESPUESTA DEBIDA** NINGUNA Sin embargo, ver el último párrafo a continuación
Solicitud Internacional No. PCT / US2007 / 008562	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 06 / 04 / 2007
Solicitante NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.	

Por el presente se le notifica al solicitante que esta Autoridad de Búsqueda Internacional ha considerado la solicitud de rectificación de errores obvios en la solicitud internacional/en otros documentos presentados por el solicitante a esta Autoridad, y que ha decidido:

1.a. ☒ autorizar la rectificación:

☐ según ha sido solicitada por el solicitante.

☒ hasta donde se indique a continuación*:

NEREUS.131VPC PATENT

IN THE EUROPEAN PATENT OFFICE AS INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Applicant	:	NEREUS PHARMACEUTICALS, INC.
PCT Application No.	:	PCT/US2007/117591
Filing Date	:	06 APR 2007 (06.04.2007)
Title	:	TOTAL SYNTHESIS OF SALINOSPORAMIDE A AND ANALOGS THEREOF
Authorized Officer	:	N/A

REQUEST FOR RECTIFICATION OF OBVIOUS MISTAKE IN THE INTERNATIONAL APPLICATION (PCT Rule 91.1)

VIA FACSIMILE (011-49-89) 2399 4560) & INT'L COURIER

European Patent Office
Erhardtstraße 27
D-80331 Munich
GERMANY

Dear Sir or Madam:

Enclosed are replacement pages 11, 47, 116 and 144 of the specification in the above-referenced PCT International Application. Applicant respectfully requests that previous pages 11, 47,116 and 144 as originally filed on 06 April 2007 be removed, and replaced with the enclosed pages 11, 47,116 and 144 with the corrected right-hand margins.

Pursuant to PCT Rule 91.1(b), the corrections herewith, being the right-hand margins, contained in replacement pages 11, 47,116 and 144 were obviously intended and supported by the description and the formal drawings as originally filed on 06 April 2007. These mistakes were unintentionally made during the preparation of the specification as originally filed and therefore meet the requirements of Rule 91.1(b).

Applicant respectfully requests authorization of this request for rectification of an obvious mistake by the competent authority (European Patent Office as the International Searching Authority) and republication of the subject application with the rectified pages.

Application No.: PCT/US2007/117591
Filing Date: 06 APR 2007 (06.04.2007)
Our Reference: NEREUS.131VPC

The competent authority is invited to contact the undersigned attorney for further clarification. Please acknowledge receipt of this request.

Respectfully submitted,

KNOBBE, MARTENS, OLSON & BEAR, LLP

Dated: 18 April 2008

By: Joseph J. Mallon

Joseph J. Mallon
Registration No. 39,287
2040 Main Street
Fourteenth Floor
Irvine, California 92614
United States of America
(619) 235-8550

Enclosures

cc: International Bureau of WIPO (w/encls. via facsimile only)
U.S. Receiving Office (w/encls. via Express Mail)

5166550
041708

SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a ciertos compuestos y a métodos para la preparación de ciertos compuestos que pueden utilizarse en los campos de la química y la medicina. Específicamente, se describen en la presente métodos para la preparación de varios compuestos e intermediarios y los compuestos e intermediarios en sí. Más específicamente, se describen en la presente métodos para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a partir de un compuesto de la fórmula (V).

SÍNTESIS TOTAL DE SALINOSPORAMIDA A Y ANÁLOGOS DE LA MISMA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica prioridad para las Solicitudes de Patente Provisional de E.U. Nos. 60/790,168, titulada "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs Thereof" (Síntesis total de salinosporamida A y análogos de la misma), presentada en Abril 6 de 2006; 60/816,968, titulada "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs Thereof" (Síntesis total de salinosporamida A y análogos de la misma), presentada en Junio 27 de 2006; 60/836,155, titulada "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs Thereof" (Síntesis total de salinosporamida A y análogos de la misma), presentada en Agosto 7 de 2006; 60/844,132, titulada "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs Thereof" (Síntesis total de salinosporamida A y análogos de la misma), presentada en Septiembre 19 de 2006; y 60/885,379, titulada "Total Synthesis of Salinosporamide A and Analogs Thereof" (Síntesis total de salinosporamida A y análogos de la misma), presentada en Enero 17 de 2007, todas las cuales se incorporan en la presente mediante la referencia en su totalidad, incluyendo todos los dibujos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a ciertos compuestos y a métodos para la preparación de ciertos

compuestos que pueden utilizarse en los campos de la química y la medicina.

Descripción de la Técnica Relacionada

El cáncer es la causa principal de muerte en los Estados Unidos. A pesar de los significativos esfuerzos por encontrar nuevos procedimientos para tratar el cáncer, permanecen como opciones primarias de tratamiento la cirugía, quimioterapia y terapia de radiación, ya sea solas o en combinación. Sin embargo, la cirugía y la terapia de radiación, son generalmente útiles solamente para tipos de cáncer muy definidos y son de uso limitado para tratar pacientes con una enfermedad diseminada. La quimioterapia es el método generalmente útil para tratar pacientes con cáncer metastásico o cánceres difusos tales como leucemias. Aunque la quimioterapia puede proporcionar un beneficio terapéutico, frecuentemente falla en dar como resultado la cura de la enfermedad debido a que las células cancerosas del paciente se vuelven resistentes al agente quimioterapéutico. Debido, en parte, a la probabilidad de que las células cancerosas se vuelvan resistentes a un agente quimioterapéutico, tales agentes se utilizan comúnmente en combinación para tratar pacientes.

De manera similar, se ha vuelto significativamente difícil tratar y curar las enfermedades infecciosas ocasionadas, por ejemplo, por bacterias, hongos y

protozoarios. Por ejemplo, más y más bacterias, hongos y protozoarios han desarrollado resistencia a los antibióticos y agentes quimioterapéuticos actuales. Ejemplos de tales microbios incluyen Bacillus, Leishmania, Plasmodium y Trypanosoma.

Además, un creciente número de enfermedades y condiciones médicas se clasifican como enfermedades inflamatorias. Tales enfermedades incluyen condiciones tales como desde asma a enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades continúan afectando a mayores números de personas en todo el mundo a pesar de las nuevas terapias y los avances médicos.

En consecuencia, existe la necesidad de quimioterapéuticos adicionales, agentes antimicrobianos, y agentes anti-inflamatorios para tratar el cáncer, enfermedades inflamatorias y enfermedades infecciosas. Los investigadores individuales, la academia y las compañías han realizado un esfuerzo continuo por identificar nuevos agentes quimioterapéuticos y anti-microbianos potencialmente útiles.

Los productos naturales derivados del mar son una rica fuente de nuevos agentes anti-cáncer y agentes anti-microbianos potenciales. Los océanos son masivamente complejos y alojan un diverso ensamblaje de microbios que se presentan en ambientes de variaciones extremas en presión, salinidad y temperatura. Los microorganismos marinos, en

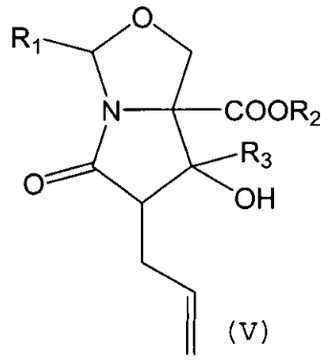
consecuencia, han desarrollado capacidades metabólicas y fisiológicas únicas que no solo aseguran la supervivencia en hábitats extremos y variados, sino que también ofrecen el potencial para producir metabolitos que no se observarían de microorganismos terrestres (Okami Y., 1993, J. Mar Biotechnol. 1:59). Las clases estructurales representativas de tales metabolitos incluyen terpenos, péptidos, policétidos, y compuestos con orígenes biosintéticos mezclados. Muchas de estas moléculas tienen actividades anti-tumor, anti-bacterianas, anti-hongos, anti-inflamatorias o inmunosupresoras demostrables (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 Patentes 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 invaluables agentes terapéuticos. Además, el aislamiento de nuevos agentes anti-cáncer y anti-microbianos que representan clases alternativas de mecánicas a los actualmente en el mercado, ayudará a abordar los problemas de resistencia, incluyendo toda resistencia basada en el mecanismo, que pueda haberse diseñado en patógenos para propósitos de bioterrorismo.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

Las modalidades descritas en la presente se

refieren generalmente a la síntesis total de compuestos químicos, incluyendo compuestos heterocíclicos y análogos de los mismos. Algunas modalidades se dirigen al compuesto químico y a compuestos intermediarios. Otras modalidades se dirigen a los métodos individuales para sintetizar el compuesto químico y los compuestos intermediarios.

Una modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (V):



(V)

Una modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar un compuesto intermediario de la fórmula (V).

Otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar un compuesto intermediario de la fórmula (X).

Aún otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar un compuesto intermediario de la fórmula (XV).

Aún otra modalidad descrita en la presente se

refiere a un método para sintetizar un compuesto intermediario de la fórmula (XVII).

Una modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (V).

Otra modalidad descrita en la presente, se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (VI).

Aún otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (X).

Aún otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (Xp).

Aún otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (XI).

Una modalidad descrita en la presente, se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (XV).

Otra modalidad descrita en la presente se refiere a

un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (XVII).

Aún otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (XVIIp).

Aún otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (XVIII).

Una modalidad descrita en la presente se refiere a un método para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (XXIII).

Algunas modalidades descritas en la presente se refieren a los métodos individuales para sintetizar los compuestos de las fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XV), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), (XXVII), (XXVIII) y los derivados protegidos de los mismos.

Otras modalidades descritas en la presente se refieren a los compuestos individuales de las fórmulas (III), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), (IX), (X), (XV), (XVI), (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXV), (XXVI), XXVII), (XXVIII) y los derivados protegidos de los mismos.

Una modalidad descrita en la presente se refiere a

un método para formar un compuesto de la fórmula (X) a partir de un compuesto de la fórmula (V), que comprende las etapas de: romper el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario; transformar el $-COOR_2$ en un aldehído; y agregar R_4 al aldehído utilizando un residuo organometálico que contiene al menos un R_4, en donde R_2 y R_4 se describen en la presente.

Una modalidad descrita en la presente se refiere a un método para formar un compuesto de la fórmula (XV) a partir de un compuesto de la fórmula (X), que comprende las etapas de: romper un grupo aminal; retirar el PG_1 y abrir reductivamente el hemiacetal; y formar un anillo de lactona de cuatro miembros, en donde el PG_1 puede ser un residuo del grupo de protección descrito en la presente. En algunas modalidades, el rompimiento del grupo aminal puede presentarse antes del retiro del PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal y antes de la formación del anillo de lactona de cuatro miembros. En otras modalidades, el rompimiento del grupo aminal puede presentarse después del retiro del PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal, pero antes de la formación del anillo de cuatro miembros.

Otra modalidad descrita en la presente se refiere a un método para formar un compuesto de la fórmula (XVII) a partir de un compuesto de la fórmula (V), que comprende las

etapas de: romper el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario; y agregar R_4 después de la ciclación con el grupo hidroxi terciario utilizando un residuo organometálico que contiene al menos un R_4, en donde R_4 se describe en la presente.

Una modalidad descrita en la presente se refiere a un método para formar un compuesto de la fórmula (XXII) a partir de un compuesto de la fórmula (XVII), que comprende las etapas de: romper un grupo aminal; retirar el PG_1 y abrir reductivamente el hemiacetal; formar un anillo de cuatro miembros mediante una reacción de lactonización; y retirar todos los grupos de protección en una cetona, en donde el PG_1 puede ser un residuo del grupo de protección descrito en la presente. En algunas modalidades, el rompimiento del grupo aminal puede presentarse antes del retiro del PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal y antes de la formación del anillo de cuatro miembros, mediante una reacción de lactonización. En otras modalidades, el rompimiento del grupo aminal es después del retiro del PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal, pero antes de la formación del anillo de cuatro miembros, mediante una reacción de lactonización.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los dibujos anexos, que se incorporan en y forman

parte de la especificación, ilustran meramente ciertas modalidades preferidas de la presente invención. Conjuntamente con el resto de la especificación, pretenden servir para explicar los modos preferidos para producir ciertos compuestos de la invención a los expertos en la técnica. En los dibujos:

La Figura 1 muestra la estructura química de salinosporamida A.

La Figura 2 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (I-1) en $CDCl_3$.

La Figura 3 muestra un espectro ^1H NMR del éster precursor para el compuesto de la fórmula (II-1) en $CDCl_3$.

La Figura 4 muestra un espectro ^1H NMR del éster precursor protegido del compuesto de la fórmula (II-1) en $CDCl_3$.

La Figura 5 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (II-1) en $CDCl_3$.

La Figura 6a muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (III-1) en $CDCl_3$.

La Figura 6b muestra una LC-MS del compuesto de la fórmula (III-1).

La Figura 7a muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (IV-1) en $CDCl_3$.

La Figura 7b muestra un espectro NOESY del compuesto de la fórmula (IV-1) en $CDCl_3$.

La Figura 7c muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (IV-1A) en $CDCl_3$.

La Figura 7d muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (IV-1B) en $CDCl_3$.

La Figura 7e muestra una LC-MS del compuesto de la fórmula (IV-1).

La Figura 8 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (V-1A) en $CDCl_3$.

La Figura 9 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (V-1A) en $CDCl_3$.

La Figura 10 muestra un espectro ^{1}H-^{1}H COSY NMR del compuesto de la fórmula (V-1A) en $CDCl_3$.

La Figura 11 muestra la estructura cristalina del compuesto de la fórmula (V-1A).

La Figura 12 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (VI-1) en $CDCl_3$.

La Figura 13 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (VII-1_a) en $CDCl_3$.

La Figura 14 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (VII-1_b) en $CDCl_3$.

La Figura 15 muestra la estructura cristalina del compuesto de la fórmula (VII-1_b).

La Figura 16 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (VII-1_b) en $CDCl_3$.

La Figura 17 muestra un espectro ^{1}H NMR del

compuesto de la fórmula (VIII-1_a) en $CDCl_3$.

La Figura 18 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (IX-1_b) en $CDCl_3$.

La Figura 19 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (IX-1_a) en $CDCl_3$.

La Figura 20 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (IX-1_bB) en $CDCl_3$.

La Figura 21 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (X-1_bB) en $CDCl_3$.

La Figura 22 muestra la estructura cristalina del compuesto de la fórmula (IX-1_bB).

La Figura 23 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (X-1·B) en $CDCl_3$.

La Figura 24 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (X-1·B) en $CDCl_3$.

La Figura 25 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (V-1B) en $CDCl_3$.

La Figura 26 muestra la estructura cristalina del compuesto de la fórmula (V-1B).

La Figura 27 muestra un espectro ^1H NMR del compuesto de la fórmula (V-1C) en $CDCl_3$.

La Figura 28 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (V-1C) en $CDCl_3$.

La Figura 29 muestra un espectro NOESY del compuesto de la fórmula (V-1C) en $CDCl_3$.

compuesto de la fórmula (XV-1B) en acetona-d_6.

La Figura 43 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (XV-1B) en acetona-d_6.

La Figura 44 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (XVI-1B) producido a partir del compuesto de la fórmula (XV-1B) producido sintéticamente en $CDCl_3$.

La Figura 45 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (XVI-1B) producido a partir del compuesto de la fórmula (XV-1B) producido sintéticamente en $CDCl_3$.

La Figura 46 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (XXII-1) producido a partir del compuesto de la fórmula (XVI-1B) obtenido sintéticamente en $CDCl_3$.

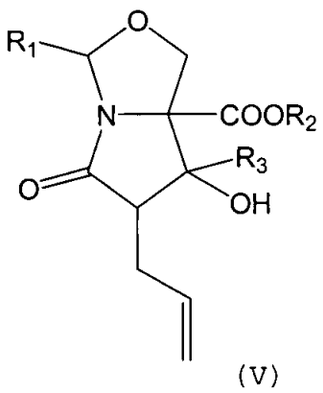
La Figura 47 muestra un espectro ^{1}H NMR del compuesto de la fórmula (XVI-1A) producido a partir del compuesto de la fórmula (XXII-1) obtenido sintéticamente en DMSO-d_6.

La Figura 48 muestra una comparación del espectro ^{1}H NMR del compuesto (XVI-1A) producido sintéticamente y a partir de fermentación.

La Figura 49 muestra un espectro ^{13}C NMR del compuesto de la fórmula (XVI-1A) producido a partir del compuesto de la fórmula (XXII-1) obtenido sintéticamente en

análogos, así como su actividad biológica, se describen en las Solicitudes de Patente Provisionales de E.U. Nos. 60/480270 presentada en Junio 20 de 2003; 60/566952 presentada en Abril 30 de 2004; 60/627461 presentada en Noviembre 12 de 2004; 60/633379 presentada en Diciembre 3 de 2004; 60/643922 presentada en Enero 13 de 2005; 60/658884 presentada en Marzo 4 de 2005; 60/676533 presentada en Abril 29 de 2005; 60/567336 presentada en Abril 30 de 2004; 60/580838 presentada en Junio 18 de 2004; 60/591190 presentada en Julio 26 de 2004; 60/627462 presentada en Noviembre 12 de 2004; 60/644132 presentada en Enero 13 de 2005; y 60/659385 presentada en Marzo 4 de 2005; Solicitudes de Patente de E.U. Nos. 10/871368 presentada en Junio 18 de 2004; 11/118260 presentada en Abril 29 de 2005; 11/412,476 presentada en Abril 27 de 2006; y 11/453374 presentada en Junio 15 de 2006; y las Solicitudes de Patente Internacional Nos. PCT/US2004/019543 presentada en Junio 18 de 2004; PCT/US2005/044091 presentada en Diciembre 2 de 2005; PCT/US2005/014846 presentada en Abril 29 de 2005; y PCT/US2006/016104 presentada en Abril 27 de 2006; cada una de las cuales se incorpora en la presente mediante la referencia en su totalidad.

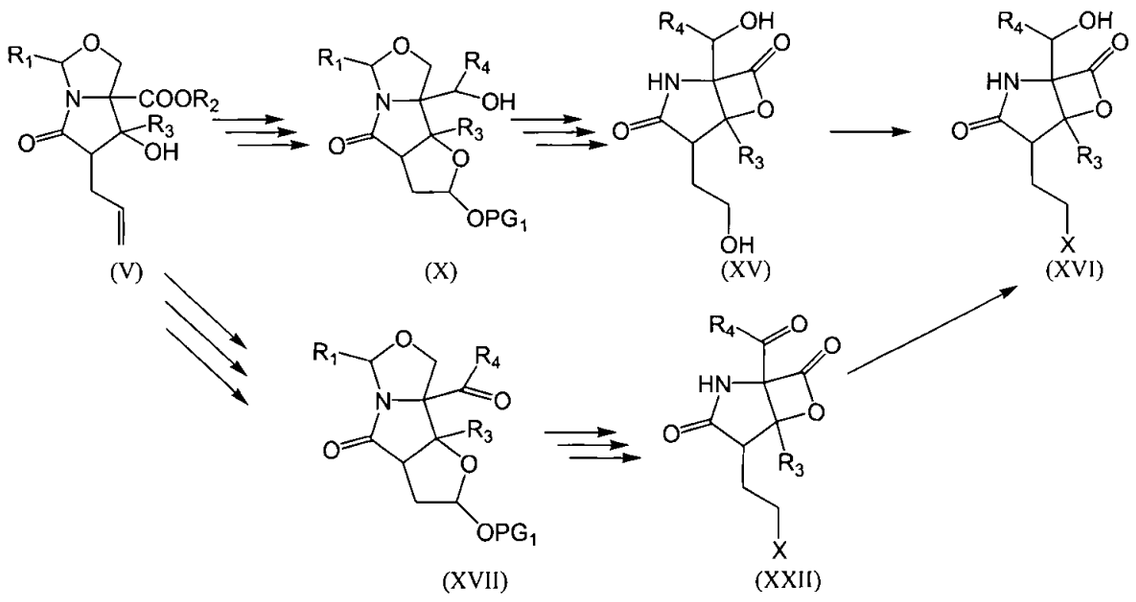
Se proporcionan en la presente métodos para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a través de un compuesto intermediario de la fórmula (V):



(V)

El compuesto de la fórmula (V) puede sintetizarse a partir de materiales de inicio fácilmente disponibles, como se describe en la presente. El compuesto de la fórmula (V) puede convertirse subsecuentemente en salinosporamida A o análogos de la misma. Por ejemplo, la salinosporamida A o sus análogos pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema A.

Esquema A



Para los compuestos descritos en la presente, cada

carbono estereogénico puede ser de una configuración R o S. aunque los compuestos específicos ejemplificados en esta solicitud pueden representarse en una configuración particular, también se contemplan compuestos que tienen ya sea la estereoquímica opuesta en cualquier centro quiral dado, o mezclas de los mismos, a menos que se especifique de otra manera. Cuando se encuentran centros quirales en los derivados de esta invención, debe entenderse que los compuestos abarcan todos los estereoisómeros posibles a menos que se indique de otra manera.

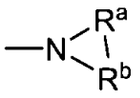
El término "sustituido" tiene su significado ordinario, como se encuentra en numerosas patentes contemporáneas de la técnica relacionada. Ver, por ejemplo, Patentes de E.U. Nos. 6,509,331; 6,506,787; 6,500,825; 5,922,683; 5,886,210; 5,874,443; y 6,350,759; todas las cuales se incorporan en la presente en su totalidad mediante la referencia. Ejemplos de sustituyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, hidrógeno, alcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo, acilo, acilamino, aciloxi, amino, alquilamino, aminoacilo, aminoaciloxi, oxiacilamino, ciano, halógeno, hidroxi, carboxilo, carboxialquilo, ceto, tioceto, tiol, tioalcoxi, arilo, ariloxi, heteroarilo, heteroariloxi, heterocíclico, heterociclooxi, hidroxiamino, alcoxiamino, nitro, -SO-alquilo, -SO-alquilo sustituido, -SO-arilo, -SO-heteroarilo, $-SO_2-H$, $-SO_2-OH$, $-SO_2-$alquilo, $-SO_2-$alquilo

sustituido, $-SO_2$-arilo y $-SO_2$-heteroarilo, heteroarilo, alquil boronato, ácido borónico, $(OH)_2B$-alquilo, fosfato y ésteres de fosfato, fosfonooxi, fosfonooxialquilo, azido, azidoalquilo, amonio, carboxialquilo, una sal de un carboxialquilo, alquilamino, una sal de un alquilamino, dialquilamino, una sal de dialquilamino, alquiltio, ariltio, carboxi, ciano, alcanosulfonilo, alcanosulfinilo, alcoxisulfinilo, tiociano, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, sulfoalquilo, una sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, una sal de sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, una sal de fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, una sal de fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, una sal de piridinilalquilo, una sal de un heteroarilalquil guanidino, una sal de un guanidino, y guanidinoalquilo. Cada uno de los sustituyentes puede sustituirse adicionalmente. Las otras patentes antes listadas proporcionan también definiciones estándar para el término "sustituido" que son bien comprendidas por los expertos en la técnica.

Cuando un grupo se describe como "opcionalmente sustituido", el grupo puede encontrarse no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes como se describe en la presente.

Como se utiliza en la presente, cualquier grupo "R"

tal como, sin limitación, R, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_A y R_B, representa sustituyentes que pueden enlazarse al átomo indicado. Un grupo R puede encontrarse sustituido o no sustituido. Si dos grupos "R" se encuentran enlazados covalentemente al mismo átomo o a átomos adyacentes, pueden "tomarse conjuntamente" como se define en la presente, 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 "tomados conjuntamente", significa que se encuentran enlazados covalentemente entre sí para formar un anillo:



El término "alquilo" como se utiliza en la presente, significa cualquier hidrocarburo saturado no ramificado o ramificado, sustituido o no sustituido, siendo preferidos los hidrocarburos C_1-C_{24} y C_1-C_6, siendo más preferidos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, y ter-butilo, y pentilo.

El término "alquenilo" como se utiliza en la presente, significa cualquier hidrocarburo no saturado no ramificado o ramificado, sustituido o no sustituido que contiene uno o más enlaces dobles. Algunos ejemplos de grupos alquenilo incluyen, alilo, homo-alilo, vinilo, crotilo, butenilo, pentenilo, hexenilo, heptenilo y octenilo.

El término "alquinilo" como se utiliza en la presente, significa cualquier hidrocarburo no saturado no ramificado o ramificado, sustituido o no sustituido con uno o más enlaces triples.

El término "cicloalquilo" se refiere a cualquier anillo de hidrocarburo no aromático, sustituido o no sustituido, que tiene preferentemente de cinco a doce átomos que comprenden el anillo. Además, en el contexto presente, el término "cicloalquilo" comprende sistemas de anillo fusionado de tal manera que la definición cubre estructuras bicíclicas y tricíclicas.

El término "cicloalquenilo" se refiere a cualquier anillo de hidrocarburo no aromático, sustituido o no sustituido que incluye un enlace doble, que tiene preferentemente de cinco a doce átomos que comprenden el anillo. Además, en el contexto presente, el término "cicloalquenilo" comprende sistemas de anillo fusionados de tal manera que la definición cubre estructuras bicíclicas y tricíclicas.

El término "cicloalquinilo" se refiere a cualquier anillo de hidrocarburo no aromático, sustituido o no sustituido que incluye un enlace triple, que tiene preferentemente de cinco a doce átomos que comprenden el anillo. Además, en el contexto presente, el término "cicloalquinilo" comprende sistemas de anillo fusionados de

tal manera que la definición cubre estructuras bicíclicas y tricíclicas.

El término "acilo" se refiere a hidrógeno, alquilo inferior, alquenilo inferior, o arilo, conectados, como sustituyentes, mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos incluyen formilo, acetilo, propanoilo, benzoilo, y acrilo. Un acilo puede encontrarse sustituido o no sustituido.

En el presente contexto, el término "arilo" pretende significar un anillo aromático carbocíclico o sistema de anillo. Además, el término "arilo" incluye sistemas de anillo fusionados en donde al menos dos anillos de arilo, o al menos un arilo y al menos un cicloalquilo C_{3-8}, comparten al menos un enlace químico. Algunos ejemplos de anillos de "arilo" incluyen fenilo, naftenilo, fenantrenilo, antracenilo, tetralinilo, fluorenilo, indenilo e indanilo opcionalmente sustituidos. Un grupo arilo puede encontrarse sustituido o no sustituido.

En el presente contexto, el término "heteroarilo" pretende significar 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 contexto presente, el término "heteroarilo" comprende sistemas de anillo fusionados en donde al menos un anillo de arilo y al menos un anillo de heteroarilo, al menos

dos anillos de heteroarilo, al menos un anillo de heteroarilo y al menos un anillo de heterociclilo, o al menos un anillo de heteroarilo y al menos un anillo de cicloalquilo C_{3-8}, comparten al menos un enlace químico. Un heteroarilo puede encontrarse sustituido o no sustituido.

Los términos "heterociclo" y "heterociclilo" pretenden significar anillos de tres, cuatro, cinco, seis, siete y ocho miembros en donde los átomos de carbono conjuntamente con de 1 a 3 heteroátomos constituyen dicho anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces no saturados situados de tal manera, sin embargo, que no surja un sistema aromático de pi-electrón. Los heteroátomos se seleccionan independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades carbonilo o tiocarbonilo, a fin de que la definición incluya sistemas oxo y sistemas tio tales como lactamos, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas, carbamatos cíclicos, y lo similar. Los anillos de heterociclilo también pueden fusionarse opcionalmente a al menos otro anillo de heterociclilo, al menos un anillo de cicloalquilo C_{3-8}, al menos un anillo de cicloalquenilo C_{3-8} y/o al menos un anillo de cicloalquinilo C_{3-8} de manera que la definición incluye estructuras bicíclicas y tricíclicas. Ejemplos de grupos heterociclilo fusionados a benzo incluyen, pero no se limitan a, estructuras de anillo de

bencimidazolidinona, tetrahidroquinolina y metilenodioxibenceno. Algunos ejemplos de "heterociclos" incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrotiopirano, 4-H-pirano, tetrahidropirano, piperidina, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxina, 1,4-dioxano, piperazina, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiína, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoina, dihidrouracilo, morfolina, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, tetrahidrotiofeno, tetrahidrofurano, piridina, piridinio, pirrolina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, pirazolina, pirazolidina, imidazolina, imidazolidina, 1,3-dioxol, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina y 1,3-oxatiolano. Un grupo heterociclo de esta invención puede encontrarse sustituido o no sustituido.

El término "alcoxi" se refiere a un éter no ramificado o ramificado, sustituido o no sustituido, saturado o no saturado, siendo preferidos los éteres C_1-C_6 no ramificados, saturados, no sustituidos, siendo preferido metoxi, y también siendo preferidos los ésteres de dimetilo, dietilo, metil-isobutilo, y metilo-ter-butilo.

El término "cicloalcoxi" se refiere a cualquier anillo de hidrocarburo no aromático que comprende un

heteroátomo de oxígeno, preferentemente que tiene de cinco a doce átomos que comprenden el anillo. Un cicloalcoxi puede encontrarse sustituido o no sustituido.

El término "alcoxi carbonilo" se refiere a cualquier alcoxi lineal, ramificado, cíclico, saturado, no saturado, alifático o aromático enlazado 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 lo similar. Un alcoxi carbonilo puede encontrarse sustituido o no sustituido.

El término "(cicloalquil)alquilo" se entiende como un grupo cicloalquilo conectado, como un sustituyente, mediante un alquileno inferior. El grupo (cicloalquil)alquilo y el alquileno inferior de un grupo (cicloalquil)alquilo, pueden encontrarse sustituidos o no sustituidos.

Los términos "(heterociclo)alquilo" y "(heterociclil)alquilo" se entienden como un grupo heterociclo conectado, como un sustituyente, mediante un alquileno inferior. el grupo heterociclo y el alquileno

inferior de un grupo (heterociclo)alquilo pueden encontrarse sustituidos o no sustituidos.

El término "arilalquilo" pretende significar un grupo arilo conectado, como un sustituyente, mediante un alquileno inferior, cada uno como se define en la presente. El grupo arilo y el alquileno inferior de un arilalquilo, pueden encontrarse sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen bencilo, bencilo sustituido, 2-fenoletilo, 3-fenilpropilo, y naftilalquilo.

El término "heteroarilalquilo" se entiende como grupos heteroarilo conectados, como sustituyentes, mediante un alquileno inferior, cada uno como se define en la presente. El heteroarilo y el alquileno inferior de un grupo heteroarilalquilo pueden encontrarse sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos incluyen 2-tienilmetilo, 3-tienilmetilo, furilmetilo, tieniletilo, pirrolilalquilo, piridilalquilo, isoxazolilalquilo, imidazolilalquilo y sus análogos sustituidos así como fusionados a benzo.

El término "átomo de halógeno", como se utiliza en la presente, significa cualquiera de los átomos radio-estables de la columna 7 de la Tabla Periódica de Elementos, i.e., flúor, cloro, bromo, o yodo, siendo preferidos bromo y cloro.

Como se emplean en la presente, los términos siguientes tienen su significado aceptado en la literatura

química.

9-BBN :9-borabiciclo[3.3.1]nonano

BF_3Et_2O :borontrifluoruro dietil eterato

Bn :bencilo

BnOH :alcohol bencílico

BOPCl :cloruro bis(2-oxo-3-oxazolidinil)fosfínico

t-BuOH :alcohol ter-butanol/ter-butílico

t-BuOK :ter-butóxido de potasio

Bz :benzoilo

DMIPS :dimetil iso-propilsililo

ESI :ionización por electroaspersión

EtOAc :etil acetato

FDH :formato dehidrogenasa

GDH :glucosa dehidrogenasa

ID :diámetro interno

IPA :alcohol isopropílico

LC-MS :cromatografía líquida - espectrometría de masa

LDA :diisopropilamida de litio

MS :espectro de masa

MsCl :cloruro de metanosulfonilo

NaOMe :metóxido de sodio

NaOEt :etóxido de sodio

NMO :N-metilmorfolina N-óxido

NMR :resonancia magnética nuclear

$Pb(Oac)_4$:tetraacetato de plomo

PCC :clorocromato de piridinio

PDC :dicromato de piridinio

PPTS :p-tolueno sulfonato de piridinio

PTSA :ácido p-tolueno sulfónico

RT :temperatura ambiente

SAR :relación de estructura-actividad

TMS :trimetilsililo

TBS :t-butildimetilsililo

TES :trietilsililo

THF :tetrahidrofuran

TFA :ácido trifluoroacético

TPAP :perrutenato de tetrapropilamonio

Los términos "residuo organometálico" y "residuos organometálicos", como se utilizan en la presente, se refieren a cualquier compuesto químico que contiene un enlace(s) de elemento metálico de un carácter grandemente covalente. El término "metal" como se utiliza en la presente, incluye aquellos elementos tradicionalmente clasificados como metales (e.g., litio, magnesio, zinc, y estaño) y aquellos elementos clasificados como metaloides (e.g., boro).

Los términos "residuo del grupo de protección" y "residuos del grupo de protección", como se utilizan en la

presente, se refieren a cualquier átomo o grupo de átomos que se agregan a una molécula a fin de evitar que los grupos existentes en la molécula experimenten reacciones químicas no deseadas. Ejemplos de residuos del grupo de protección se describen en T.W. Greene y P.G.M. Wutts, Protective Groups in Organic Synthesis (Grupos de protección en la síntesis orgánica), 3 ed., John Wiley & Sons, 1999, y en J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry (Grupos de protección en la química orgánica), Plenum Press, 1973, ambas de las cuales se incorporan en la presente mediante la referencia. El residuo del grupo de protección puede seleccionarse de tal manera que sea estable a las condiciones de reacción aplicadas y que se retire fácilmente en una etapa conveniente utilizando metodología conocida en la técnica. Una lista no limitante de grupos de protección incluye, bencilo; bencilo sustituido; alquilcarbonilos (e.g., t-butoxicarbonilo (BOC)); arilalquilcarbonilos (e.g., benciloxicarbonilo, benzoilo); metil éter sustituido (e.g., metoximetil éter); etil éter sustituido; un bencil éter sustituido; tetrahidropiranil éter; silil éteres (e.g., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo); ésteres (e.g., benzoato éster); carbonatos (e.g., metoximetilcarbonato); sulfonatos (e.g., tosilato, mesilato); cetal acíclico (e.g., dimetil acetal); cetales cíclicos (e.g., 1,3-dioxano o 1,3-

dioxolanos); acetal acíclico; acetal cíclico; hemiacetal acíclico; hemiacetal cíclico; y ditiocetales cíclicos (e.g., 1,3-ditiano o 1,3-ditiolano). Como se utiliza en la presente, cualquier grupo "PG" tal como, sin limitación, PG_1, PG_2 y PG_3, representa un residuo del grupo de protección.

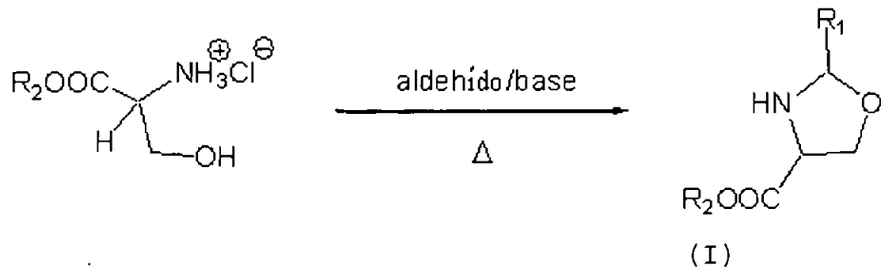
Los términos "puro", "purificado", "sustancialmente purificado" y "aislado", como se utilizan en la presente, se refieren al compuesto de la modalidad que se encuentra libre de otros compuestos disímiles con los cuales el compuesto, si se encuentra en su estado natural, se asociaría en su estado natural. En ciertas modalidades descritas como "puro", "purificado", "sustancialmente purificado" o "aislado" en la presente, el compuesto puede comprender al menos 0.5%m 1%, 5%, 10%, o 20% y más preferentemente al menos 50% o 75% de la masa por peso, de una muestra dada.

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

Como se muestra en los Esquemas 1-4, los compuestos de inicio de las fórmulas (I) y (II) pueden 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 de serina éster, un aldehído (e.g., t-butil aldehído) y una base (e.g., trietilamina) a temperaturas elevadas. En algunas modalidades, la sal de

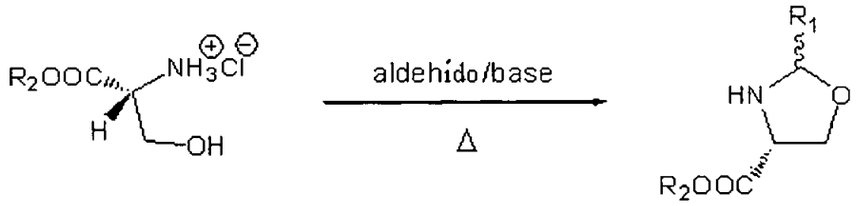
serina éster puede ser una sal de D-serina metiléster que puede formar un compuesto de la fórmula (I) con la estereoquímica mostrada en el Esquema 1-2.

Esquema 1-1



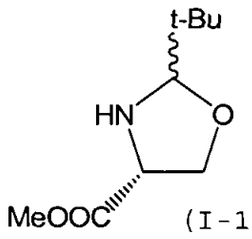
(I)

Esquema 1-2



En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (I) puede tener la estructura mostrada anteriormente, en donde R_1 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; y R_2 puede ser hidrógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}. En una modalidad, cuando R_1 es hidrógeno, el experto en la técnica reconocerá que la estereoquímica a C-4 puede no retenerse a la conversión de un compuesto de la fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (V) mostrado a continuación. En una modalidad, cuando R_1 es un alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido, el experto en la técnica

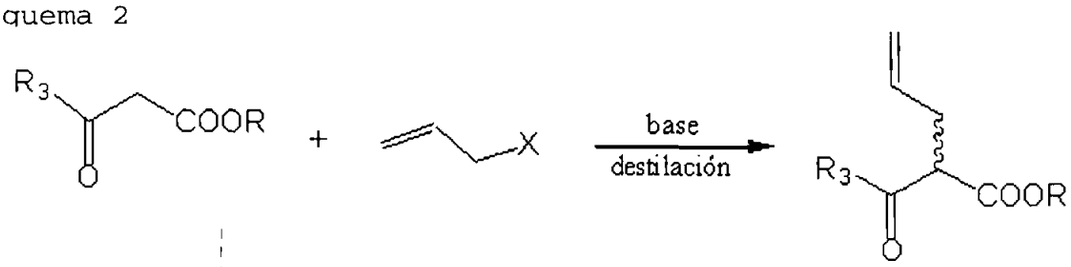
reconocerá que la estereoquímica a C-4 se retendría a la conversión de un compuesto de la fórmula (IV) en un compuesto de la fórmula (V) mostrado a continuación. Como un ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) puede tener la siguiente estructura y estereoquímica:



(I-1)

Un compuesto de la fórmula (II) puede sintetizarse de acuerdo con los Esquemas 2, 3 y 4. El precursor de éster del compuesto de la fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 2, comenzando con un beta-cetoéster y una base (e.g., t-BuOK o NaH) y después agregando un alil haluro.

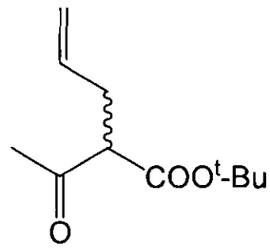
Esquema 2



éster precursor del compuesto de la Fórmula II

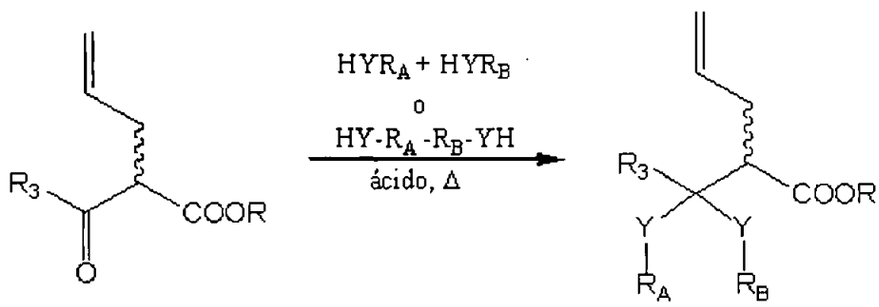
En algunas modalidades, el precursor de éster del compuesto de la fórmula (II) puede tener la estructura mostrada anteriormente, en donde R puede ser hidrógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes,

alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; y R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo. Un precursor de éster ejemplar es el compuesto que tiene la siguiente estructura:



El precursor de éster protegido del compuesto de la fórmula (II) puede prepararse de acuerdo con el Esquema 3. El carbonilo cetona del precursor de éster puede protegerse utilizando un residuo/residuos del grupo de protección adecuado, como se describe en la presente. Un método para proteger el carbonilo cetona se muestra en el Esquema 3.

Esquema 3



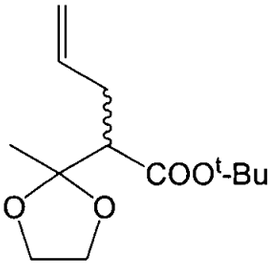
precursor de éster protegido

del compuesto de la Fórmula II

En algunas modalidades, el precursor de éster

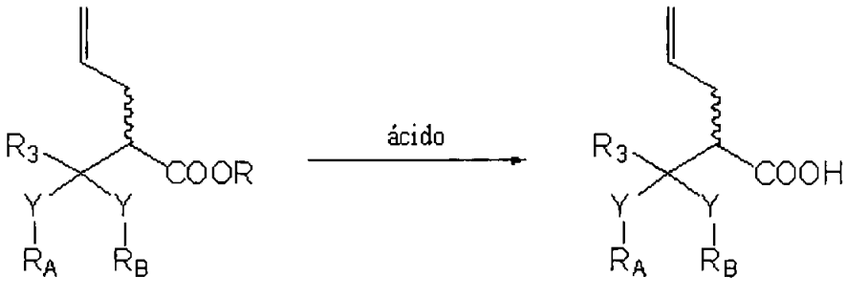
protegido del compuesto de la fórmula (II) puede tener la estructura mostrada en el Esquema 3, en donde R puede ser hidrógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo; cada Y puede ser un oxígeno o azufre; y R_A y R_B pueden seleccionarse cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, el carbonilo cetona puede protegerse al hacer reaccionar el precursor de éster con 1,2-dihidroxietano para formar un anillo de 1,3-dioxolano heterocíclico como se muestra abajo:

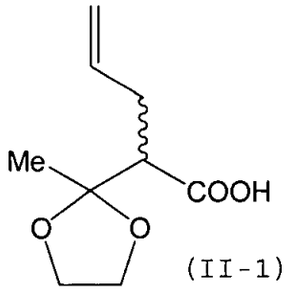


Como se muestra en el Esquema 4, el precursor de éster protegido de un compuesto de la fórmula (II) puede hidrolizarse entonces al ácido carboxílico equivalente

utilizando un ácido apropiado tal como TFA o PTSA para formar un compuesto de la fórmula (II).



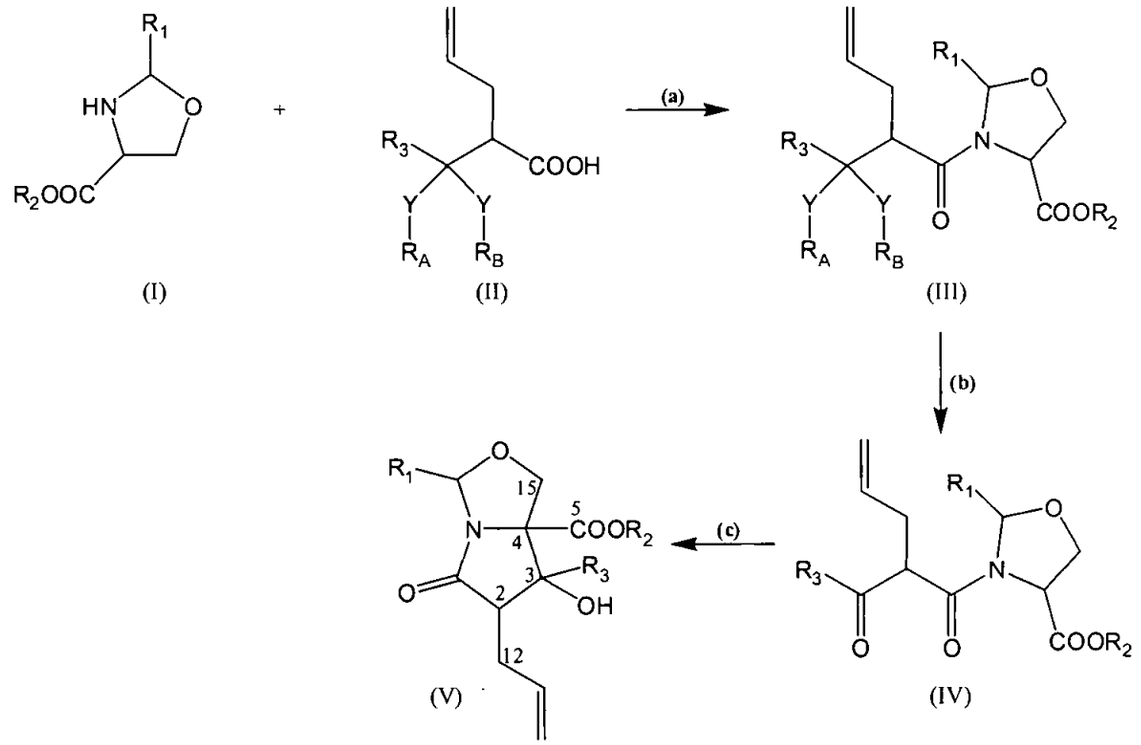
En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (II) puede tener la estructura mostrada en el Esquema 4, en donde R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo; cada Y puede ser un oxígeno o azufre; y R_A y R_B pueden seleccionarse cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido. Como un ejemplo, el compuesto de la fórmula (II) puede tener la siguiente estructura:



(II-1)

Un método para preparar un compuesto de la fórmula (V) a partir de los compuestos de inicio de las fórmulas (I) y (II) se muestra abajo en el Esquema 5.

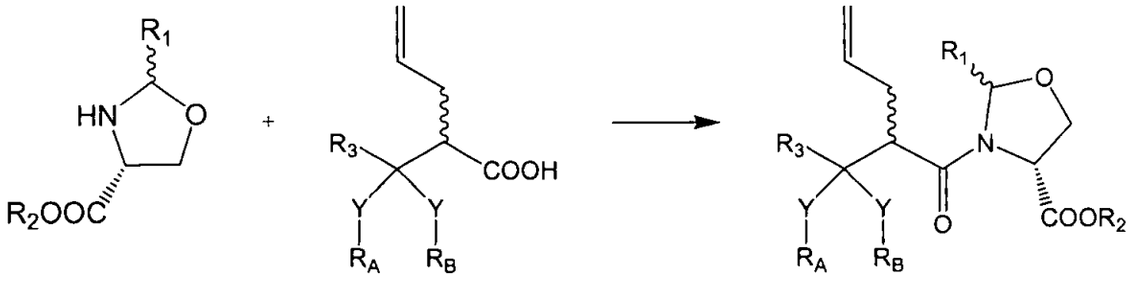
Esquema 5



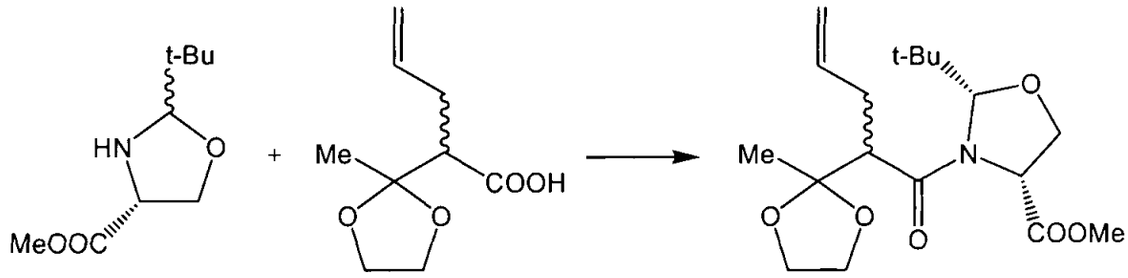
En la etapa (a) del Esquema 5, puede formarse un compuesto de la fórmula (III) al hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I) con un compuesto de la fórmula (II) bajo condiciones adecuadas, en donde R_1 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; R_2 puede ser hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; R_3 puede

ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo; cada Y puede ser un oxígeno o azufre; y R_A y R_B pueden seleccionarse cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido. Por ejemplo, un compuesto de la fórmula (I) puede agregarse a una mezcla que contiene un compuesto de la fórmula (II), una base suave (e.g., trietilamina o N-metil piperidina) y un agente de acilación tal como un cloruro de metanosulfonilo, cloruro de trifluorometanosulfonilo o clorometilformato.

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (I), (II) y (III) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



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

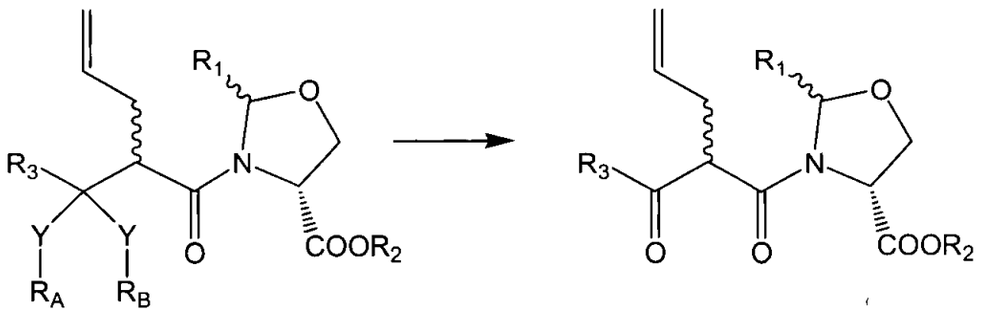


(I-1) (II-1) (III-1)

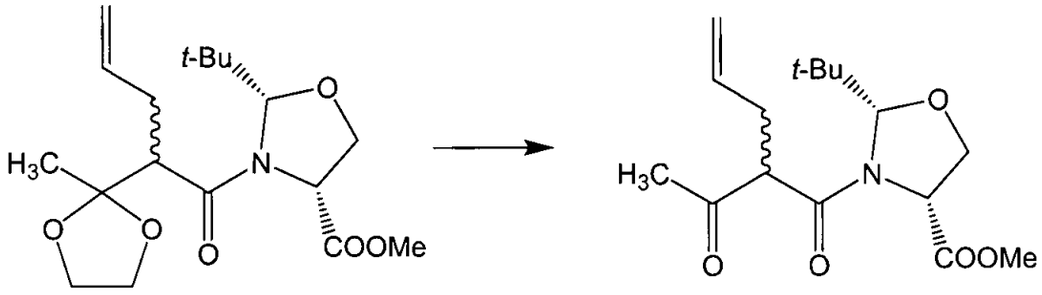
El compuesto de la fórmula (III) puede desprotegerse para formar un compuesto de la fórmula (IV), como se muestra en la etapa (b) del Esquema 5, en donde: R_1 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; R_2 puede ser hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo; cada Y puede ser un oxígeno o azufre; y R_A y R_B pueden seleccionarse cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido. Un método para retirar el grupo de protección de carbonilo cetona (e.g., 1,3-dioxolano) incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con yoduro de sodio y una base Lewis tal

como cloruro heptahidrato de cerio (III). Un segundo método incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) cono yodo en acetona a una temperatura elevada. Alternativamente, un compuesto de la fórmula (III) puede reactivarse con tetrafluoroboruro de litio a una temperatura elevada para formar un compuesto de la fórmula (IV). Si Y es azufre, el grupo de protección de carbonilo cetona puede retirarse utilizando varios métodos hidrolíticos, oxidantes y/o de estado sólido, tales como los descritos y citados en Habibi et al., Molecules, (2003) 8, 663-9, que se incorpora mediante la referencia en su totalidad.

Las estructuras ejemplares y la estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) se muestran a continuación:



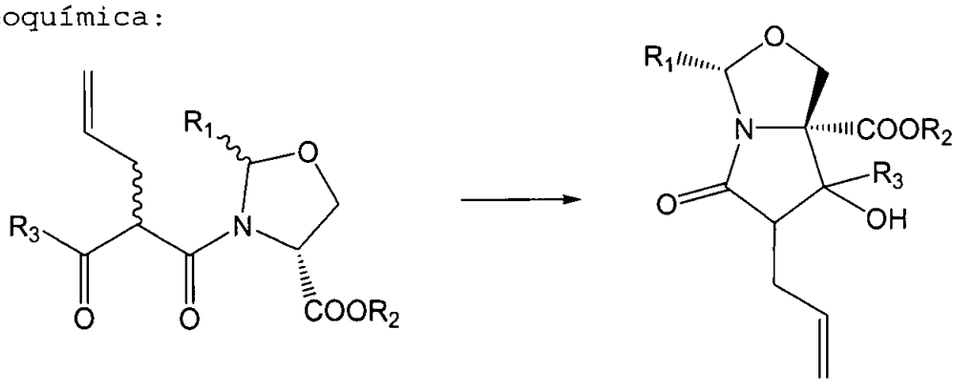
Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (III) y (IV) pueden tener las siguientes estructuras:



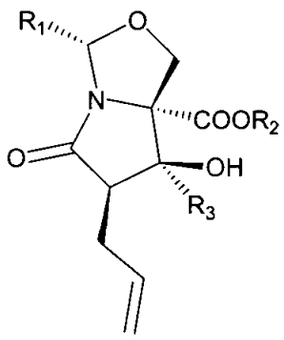
(III-1) (IV-1)

Como se muestra en la etapa (c) del Esquema 5, el tratamiento de un compuesto de la fórmula (IV) con una base apropiada (e.g., t-BuOK, NaOMe, NaOEt o LDA) puede inducir una reacción de aldol intramolecular para formar un compuesto de la fórmula (V), en donde R_1 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; R_2 puede ser hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo.

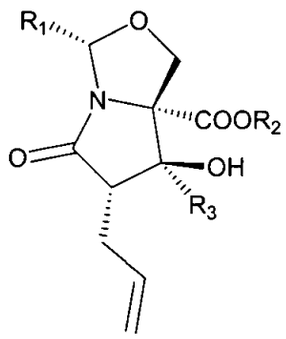
Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



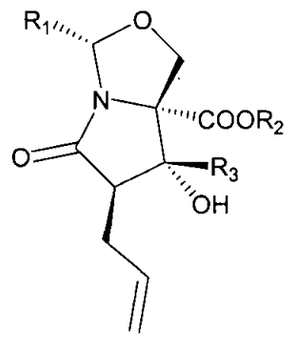
Más específicamente, los compuestos de la fórmula (V) pueden adoptar una de las siguientes estructuras de estereoquímica:



(V-A)

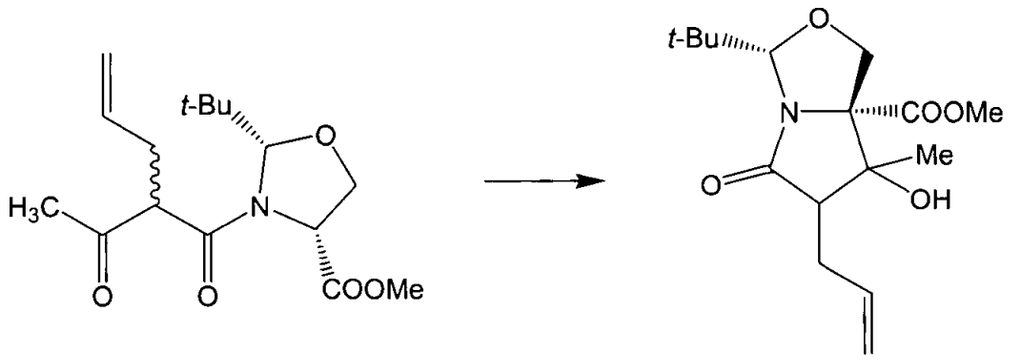


(V-B)



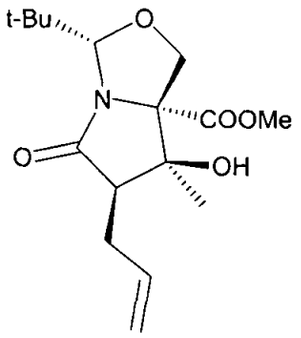
(V-C)

Las estructuras ejemplares de los compuestos de las fórmulas (IV) y (V) se muestran abajo:

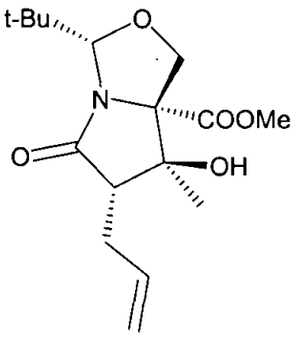


(IV-1) (V-1)

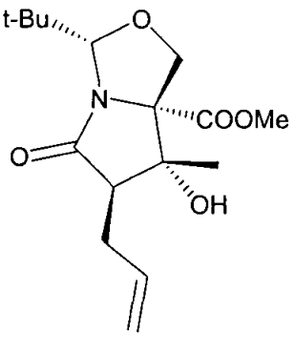
Más específicamente, los compuestos de la fórmula (V) pueden adoptar una de las siguientes estructuras de estereoquímica:



(V-1A)



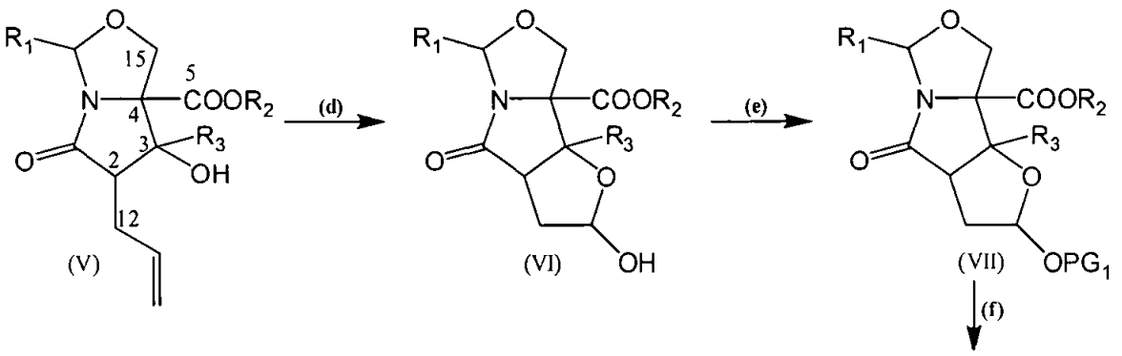
(V-1B)

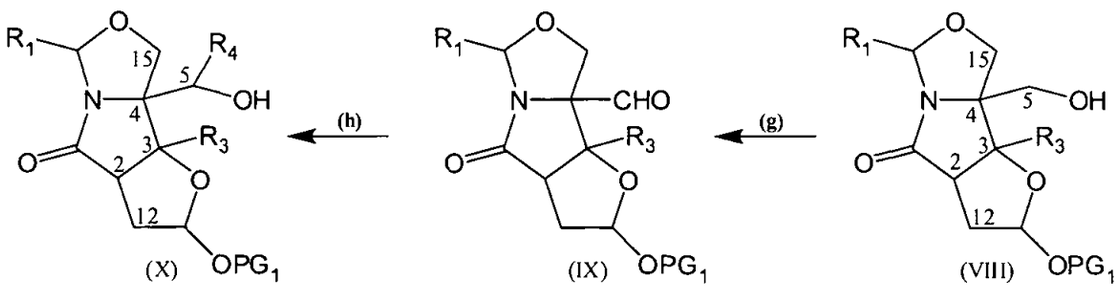


(V-1C)

Un compuesto de la fórmula (V) puede utilizarse para sintetizar compuestos heterocíclicos tales como salinosporamida A y análogos de la misma. Un método puede proceder a través de un compuesto de la fórmula (X), que entonces puede transformarse en salinosporamida A y análogos de la misma, como se muestra en los esquemas en la presente. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (X) puede producirse a partir de un compuesto de la fórmula (V) como se muestra en el Esquema 6.

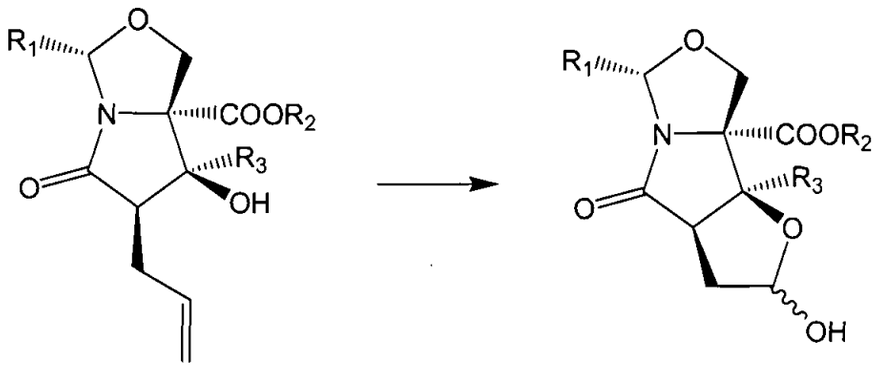
Esquema 6



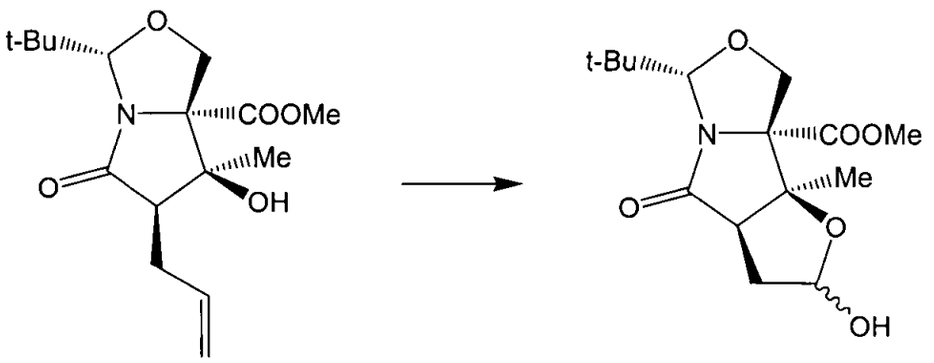


En la etapa (d) del Esquema 6, el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) puede romperse oxidativamente y después ciclarse para formar un hemiacetal con el grupo hidroxi terciario para formar un compuesto de la fórmula (VI), en donde R_1 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; R_2 puede ser hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; y R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo. Un método ejemplar para preparar un compuesto de la fórmula (VI) incluye hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (V) con un oxidante adecuado o combinación de oxidantes, tales como OsO_4 y NMO durante varias horas, y después agregar un oxidante adicional (e.g., $NaIO_4$ o $Pb(Oac)_4$) a la mezcla de reacción. La reacción puede saciarse utilizando soluciones salinas adecuadas.

Las estructuras y estereoquímica adecuadas de los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) se muestran abajo:



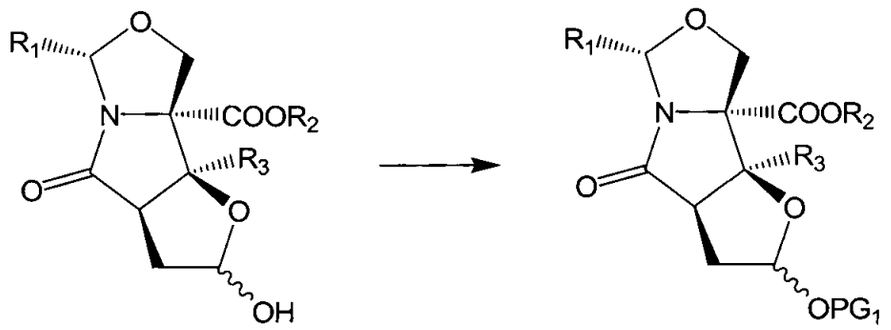
Ejemplos de los compuestos de las fórmulas (V) y (VI) son como sigue:



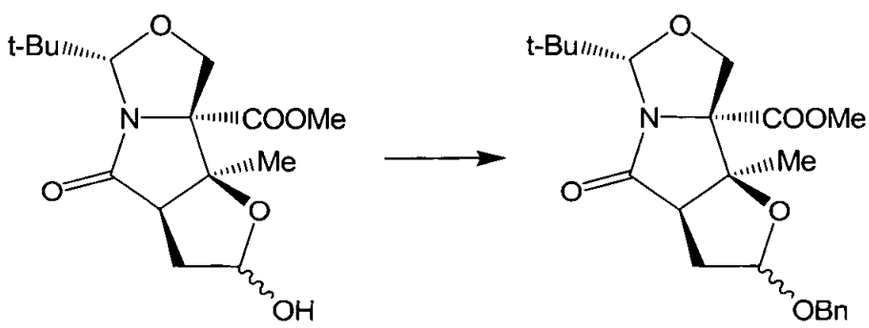
Si se desea, el hemiacetal de un compuesto de la fórmula (VI) puede protegerse formando un acetal utilizando un residuo del grupo de protección (e.g., bencilo, bencilo sustituido, sililo, o metoxilmetilo) para formar un compuesto de la fórmula (VII), como se muestra en la etapa (e) del Esquema 6. En algunas modalidades, R_1, R_2 y R_3 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VI); y PG_1 puede ser un residuo del grupo de protección. Ejemplos de residuos del grupo de protección adecuados se describen en la presente.

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas

(VI) y (VII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



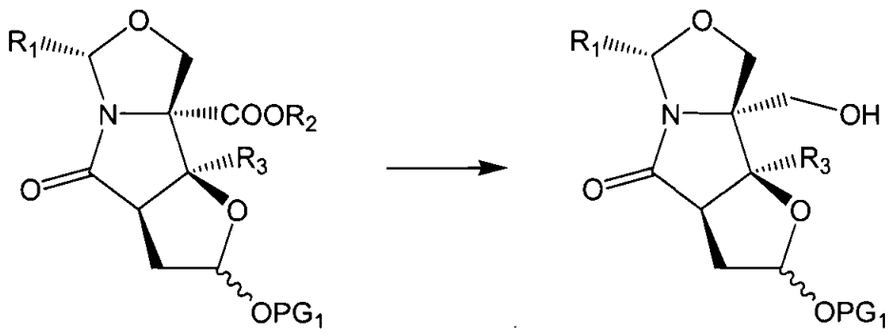
Estructuras ejemplares de los compuestos de las fórmulas (VI) y (VII) se muestran abajo:



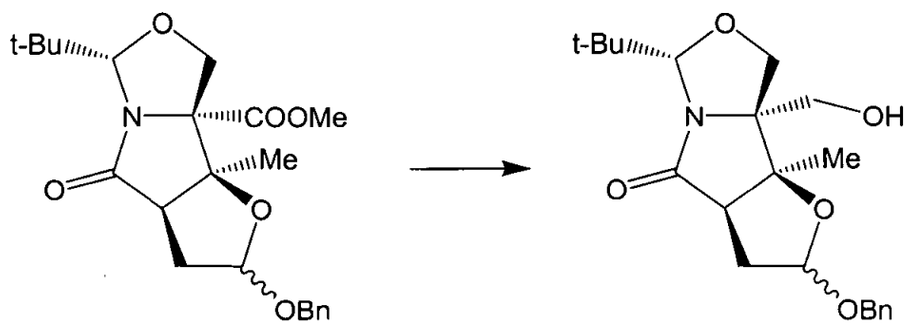
Como se muestra en la etapa (f) del Esquema 6, el grupo $COOR_2$ de un compuesto de la fórmula (VII) puede reducirse a un alcohol para formar un compuesto de la fórmula (VIII), en donde R_1, R_3 y PG_1 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VII). Por ejemplo, el grupo $COOR_2$ puede reducirse a un alcohol utilizando un reactivo de reducción adecuado (e.g., hidruro de diisobutilaluminio, borohidruro de litio, hidruro de litio aluminio, superhidruro) y técnicas conocidas.

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los

compuestos de las fórmulas (VII) y (VIII) se muestran abajo:



Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (VII) y (VIII) pueden tener las siguientes estructuras:

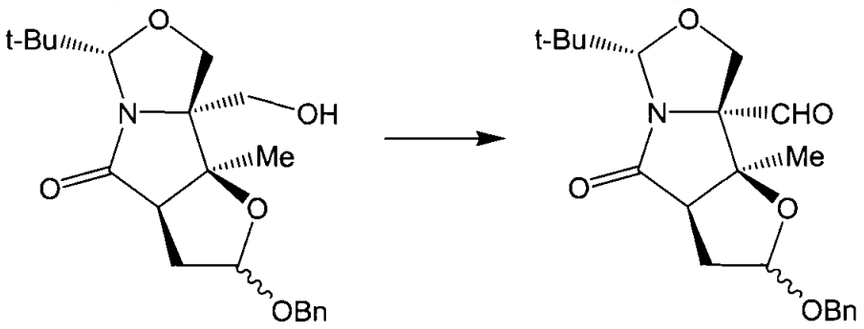


(VII-1) (VIII-1)

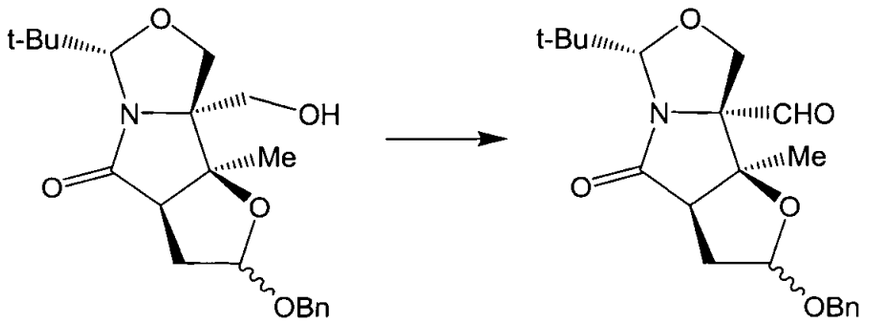
En la etapa (g) del Esquema 6, el alcohol C-5 del compuesto de la fórmula (VIII) puede oxidarse utilizando un agente oxidante apropiado para formar el compuesto de la fórmula (IX), en donde R_1, R_3 y PG_1 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VII). Por ejemplo, un alcohol puede oxidarse a un aldehído utilizando un oxidante tal como periodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivo de oxidación Swern, PCC o PDC.

Compuestos de las fórmulas (VIII) y (IX) pueden

tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



Ejemplos de los compuestos de las fórmulas (VIII) y (IX) son como sigue:



(VIII-1) (IX-1)

En otra modalidad, el grupo $COOR_2$ de un compuesto de la fórmula (VII) puede reducirse directamente a un aldehído para proporcionar un compuesto de la fórmula (IX) en una sola etapa.

Como se muestra en la etapa (h) del Esquema 6, un compuesto de la fórmula (X) puede sintetizarse al hacer reaccionar un residuo organometálico que contiene al menos un R_4 con un compuesto de la fórmula (IX), en donde R_1, R_3 y PG_1 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VII); y R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los

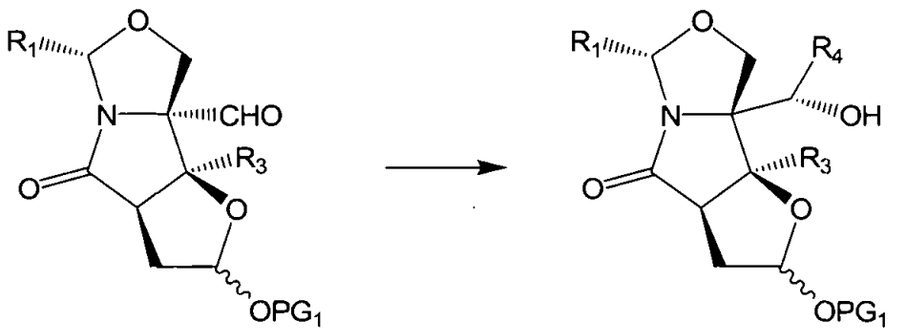
siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado. En algunas modalidades, R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de: variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo,

(heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado.

Una lista no limitante de residuos organometálicos adecuados incluye compuestos de organomagnesio, compuestos de organolitio, compuestos de organoestaño, compuestos de organocupratos, organozinc, y compuestos de organopaladio, carbonilos metálicos, metalocenos, complejos de carbina, y organometaloides (e.g., organoboranos y organosilanos). En algunas modalidades, el residuo organometálico puede seleccionarse del grupo que consiste de R_4-MgR_7, R_4ZnR_7, R_4Li,

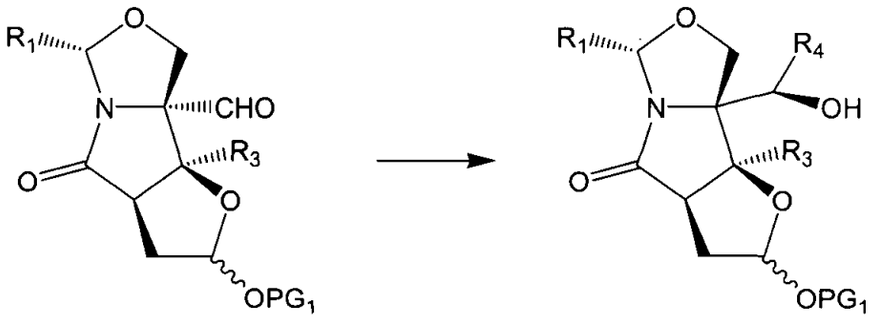
$(R_4)_p$-$B(R_7)_{3-p}$ y $(R_4)_q$-$Sn(R_7)_{4-q}$, en donde R_7 puede seleccionarse del grupo que consiste de halógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, isopinocamfeílo, hidroxi, alcoxi y carbonilalcoxi, en donde, si más de un R_7 se encuentra presente, los grupos R_7 opcionalmente pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido (e.g., 9-BBN), de cicloalquenilo opcionalmente sustituido, de heteroalquilo opcionalmente sustituido o de heteroalquenilo opcionalmente sustituido; p puede ser un entero de 1 a 3; y q puede ser un entero de 1 a 4. En una modalidad, el residuo organometálico es $(R_4)_p$-$B(R_7)_{3-p}$. En ciertas modalidades el residuo organometálico es $(R_4)_p$-$B(R_7)_{3-p}$ en donde R_4 es 2-ciclohexenilo. En algunas modalidades, el residuo organometálico es $(R_4)_p$-$B(R_7)_{3-p}$ en donde R_4 es 2-ciclohexenilo, p es 1 y los dos grupos R_7 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, el residuo organometálico es R_4-MgR_7. En ciertas modalidades, el residuo organometálico es R_4-MgR_7 en donde R_4 es 2-ciclohexenilo. En algunas modalidades, el residuo organometálico es R_4-MgR_7, en donde R_4 es 2-ciclohexenilo y R_7 es un halógeno (e.g., cloro).

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (IX) y (X) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



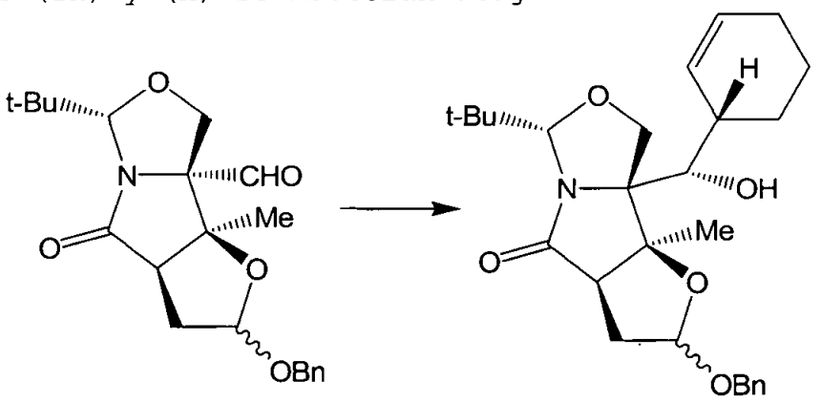
(X-A)

Como otro ejemplo, los compuestos de las fórmulas (IX) y (X) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica.

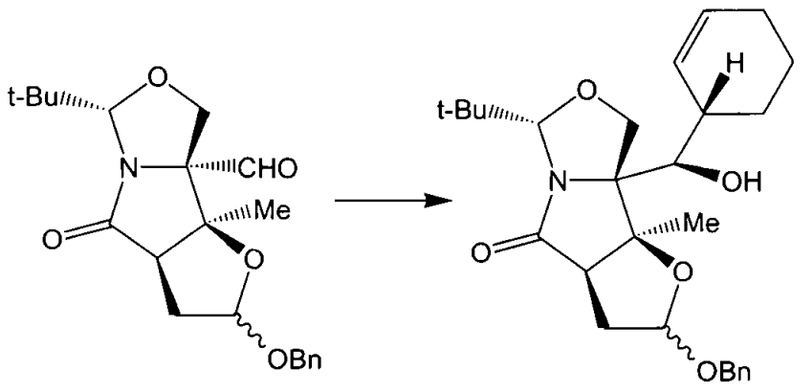


(X-B)

Las estructuras ejemplares de los compuestos de las fórmulas (IX) y (X) se muestran abajo:



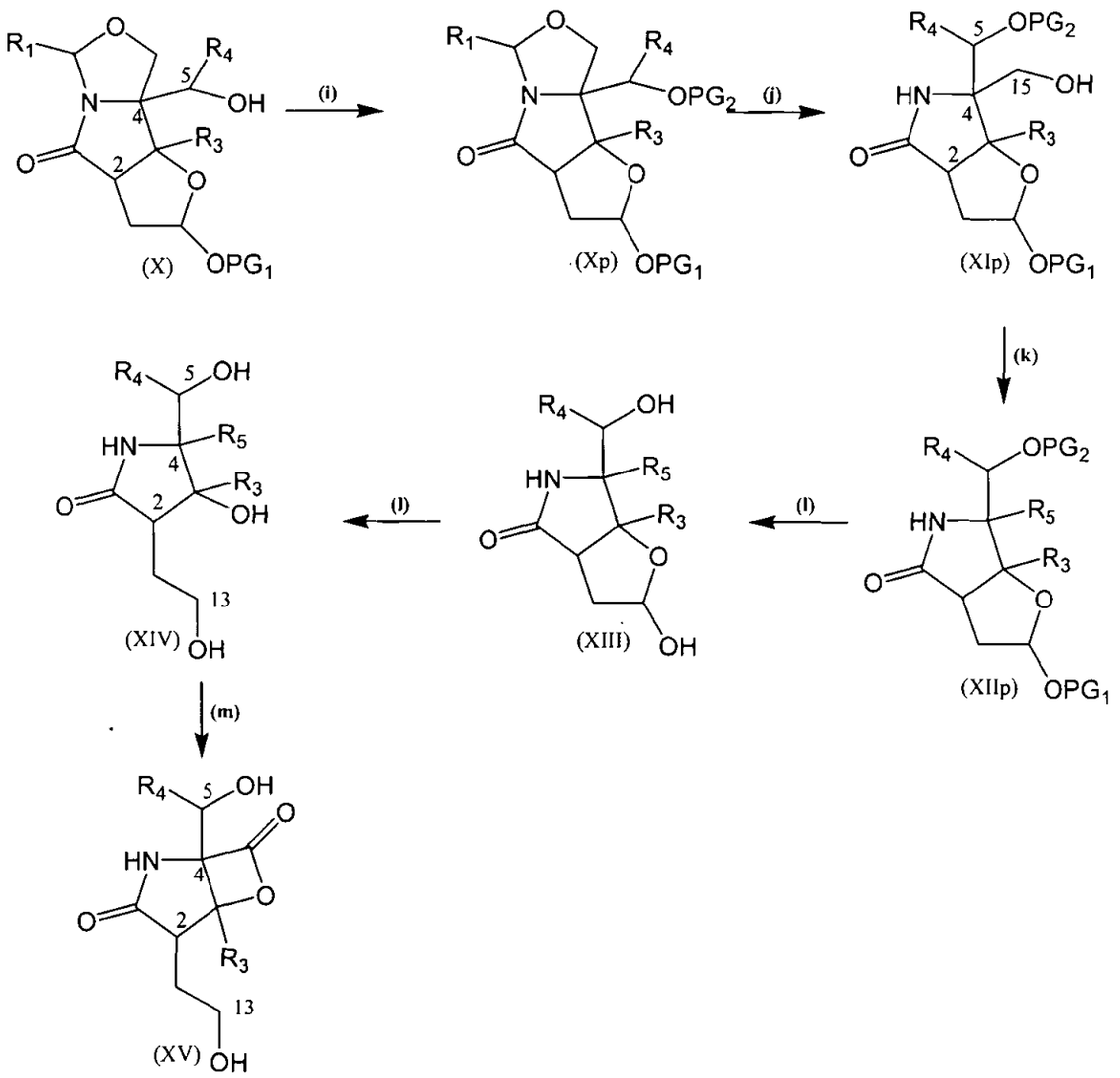
(IX-1) (X-1A)



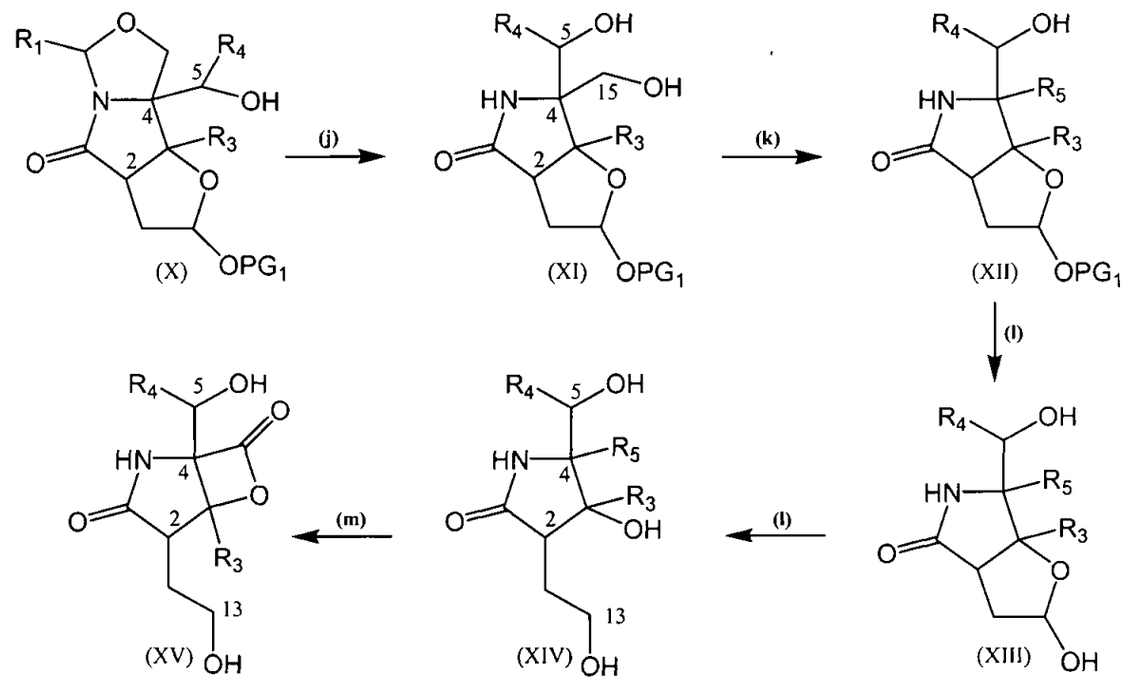
(IX-1) (X-1B)

Pueden utilizarse varias rutas sintéticas para transformar un compuesto de la fórmula (X) en salinosporamida A y análogos de la misma. En una modalidad, la síntesis puede proceder a través del compuesto intermediario de la fórmula (XV). Las rutas sintéticas ejemplares se muestran en los Esquemas 7-1 a 7-5.

Esquema 7-1



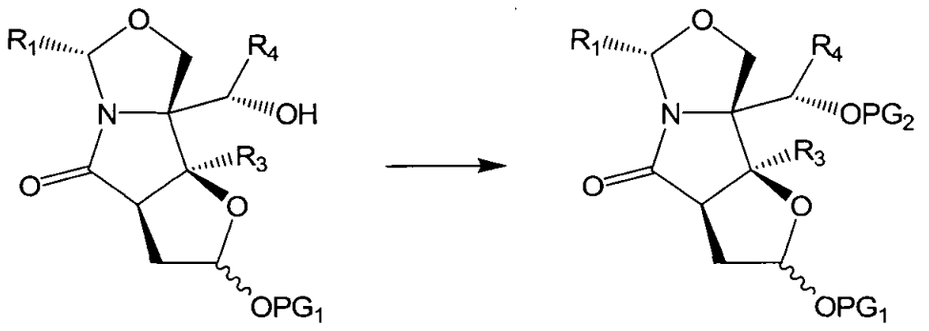
Esquema 7-2



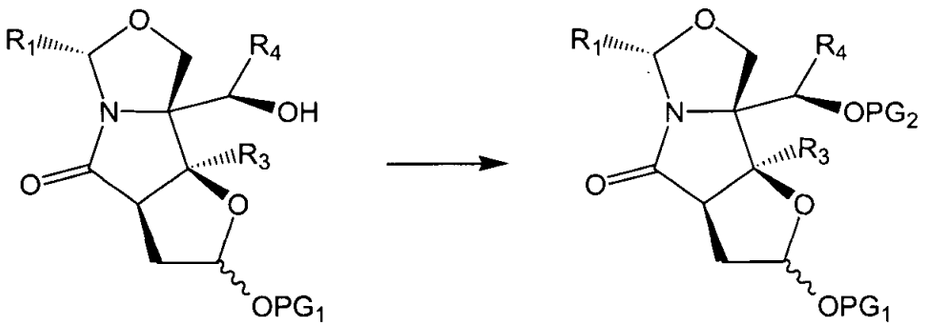
Como se muestra en la etapa (i) del Esquema 7-1, el grupo hidroxi secundario C-5 de un compuesto de la fórmula (X) puede protegerse con un residuo del grupo de protección adecuado para formar un compuesto de la fórmula (Xp), en donde R_1, R_3, R_4 y PG_1 pueden ser el mismo descrito con respecto al compuesto de la fórmula (X); y PG_2 puede ser un residuo del grupo de protección. Una lista no limitante de residuos del grupo de protección adecuados que pueden utilizarse para proteger el grupo hidroxi secundario C-5 de un compuesto de la fórmula (X) incluye un metil éster sustituido (e.g., metoximetilo), un etilo sustituido, un benciletilo sustituido, tetrahidropiranilo, un silil éter

(e.g., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo), un éster (e.g., benzoato éster) o un carbonato (e.g., metoximetilcarbonato). Alternativamente, en algunas modalidades, el grupo hidroxi secundario C-5 de un compuesto de la fórmula (X) puede permanecer no protegido, como se muestra en el Esquema 7-2.

Los compuestos de las fórmulas (X) y (Xp) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

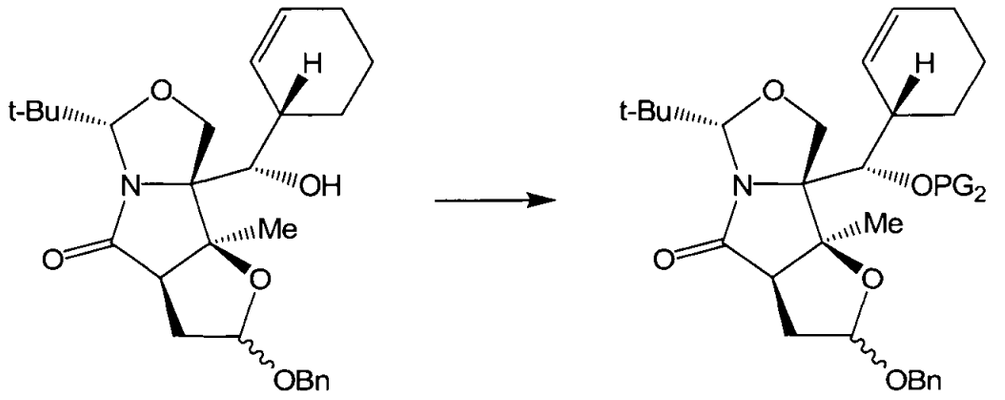


(X-A) (Xp-A)

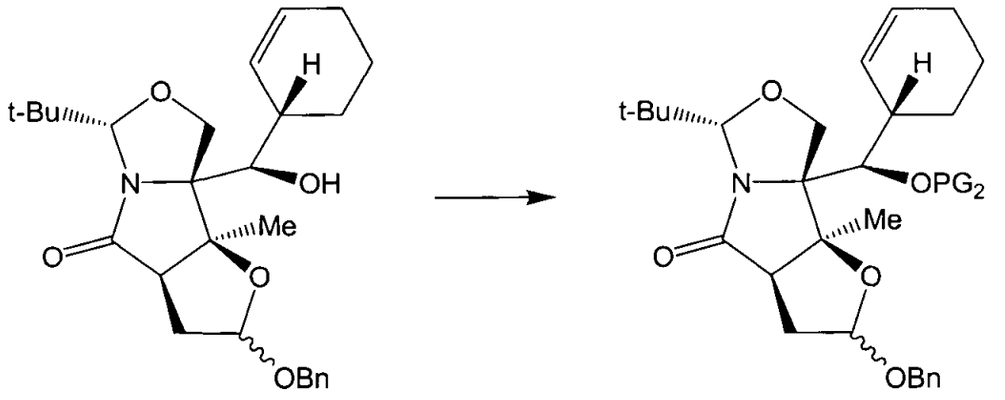


(X-B) (Xp-B)

Como ejemplos, los compuestos de las fórmulas (X) y (Xp) pueden tener las siguientes estructuras:



(X-1A) (Xp-1A)

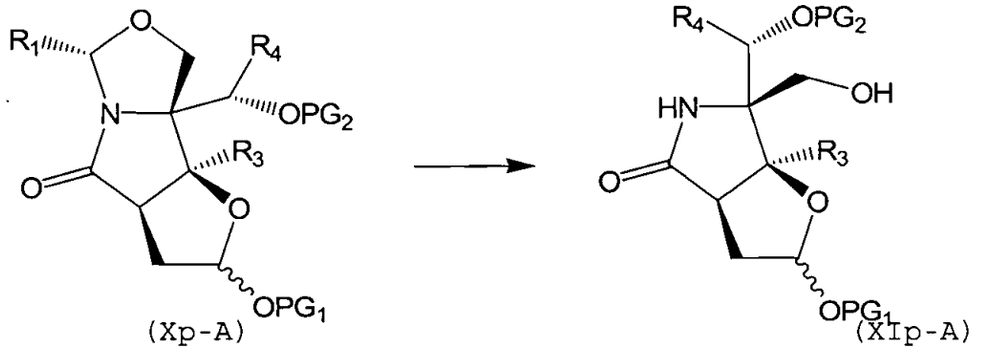


(X-1B) (Xp-1B)

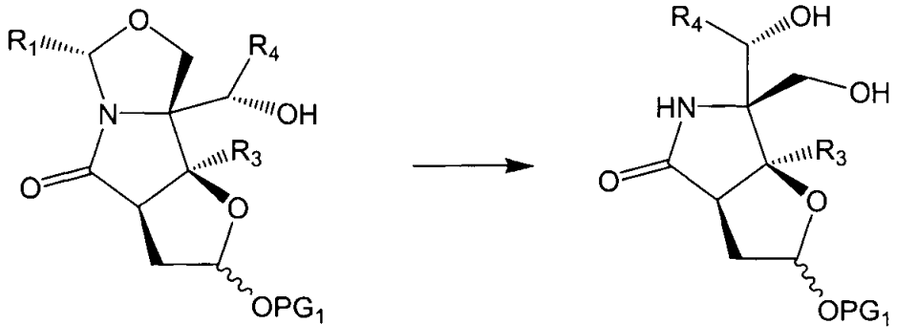
El aminal de un compuesto de la fórmula (Xp) puede romperse utilizando un ácido adecuado (e.g., ácido tríflico, HCl, PTSA, PPTS, TFA, ácido canfor sulfónico) para formar un compuesto de la fórmula (XIp), como se muestra en el Esquema 7-1. En algunos ejemplos en los cuales el hidroxi secundario C-5 se encuentra no protegido, puede utilizarse el mismo u otro ácido para formar un compuesto de la fórmula (XI) a partir de un compuesto de la fórmula (X). Ver, Esquema 7-2. Los sustituyentes y residuos del grupo de protección (R_1, R_3,

R_4, PG_1 y PG_2, si es aplicable) para los compuestos de la fórmula (XI) y (XIp) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (Xp).

Las estructuras ejemplares y la estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (X), (Xp), (XI) y (XIp) se muestran abajo:

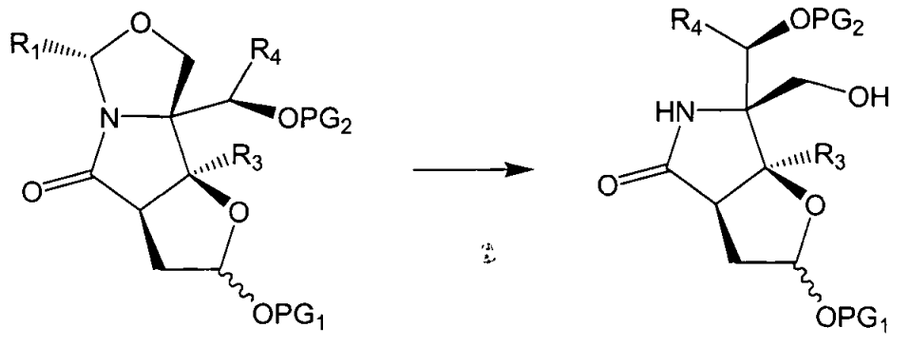


(Xp-A) (XIp-A)

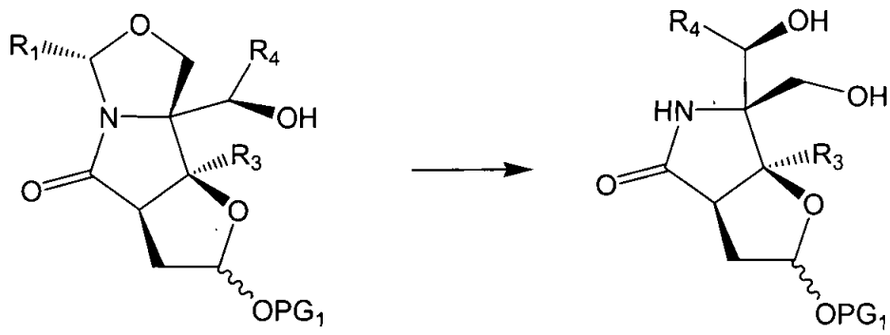


(X-A) (XI-A)

Como otro ejemplo, los compuestos de las fórmulas (X), (Xp), (XI) y (XIp) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

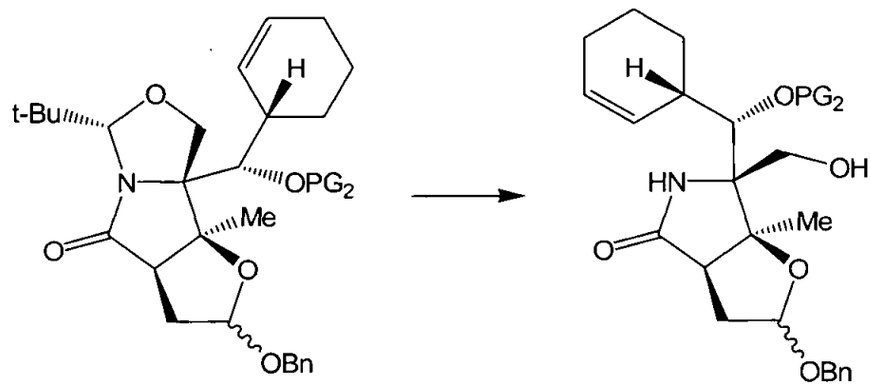


(Xp-B) (XIp-B)

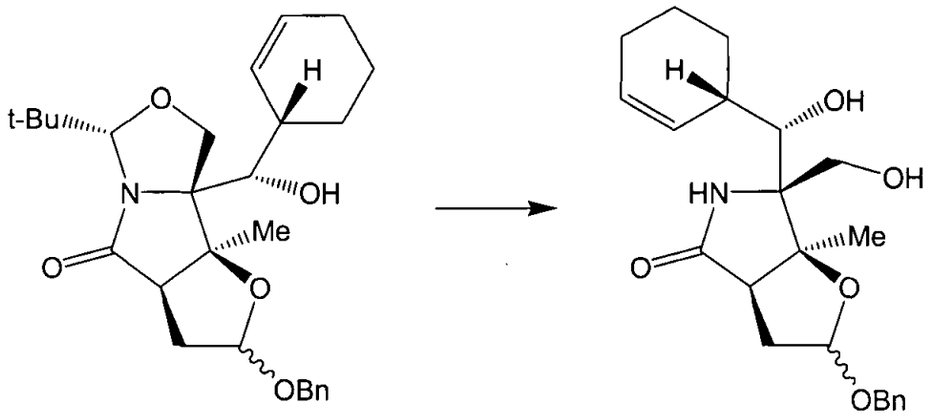


(X-B) (XI-B)

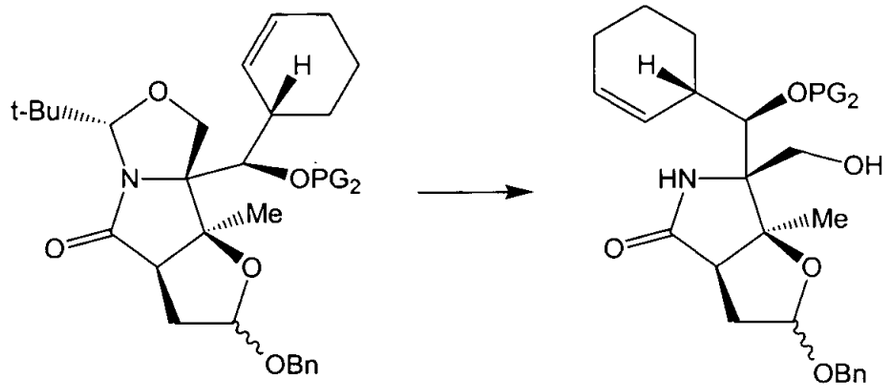
Por ejemplo, los compuestos de las fórmulas (X), (Xp), (XI) y (XIp) pueden tener las siguientes estructuras:



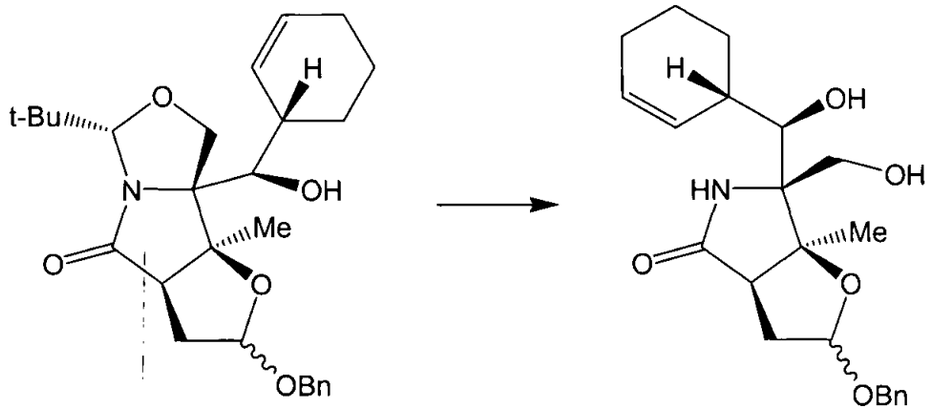
(Xp-1A) (XIp-1A)



(X-1A) (XI-1A)



(Xp-1B) (XIp-1B)



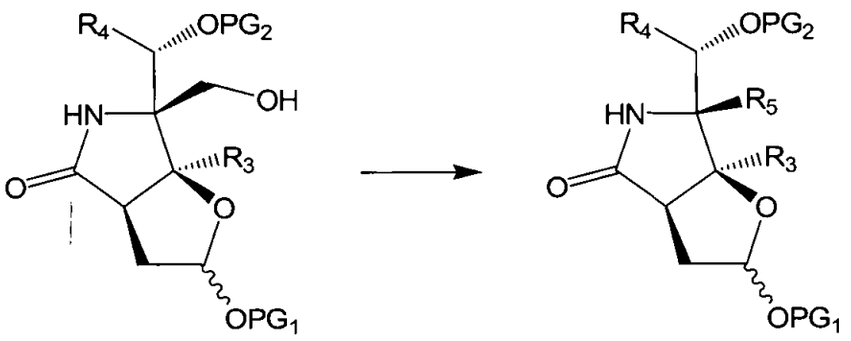
(X-1B) (XI-1B)

Como se muestra en el Esquema 7-1, etapa (k), el

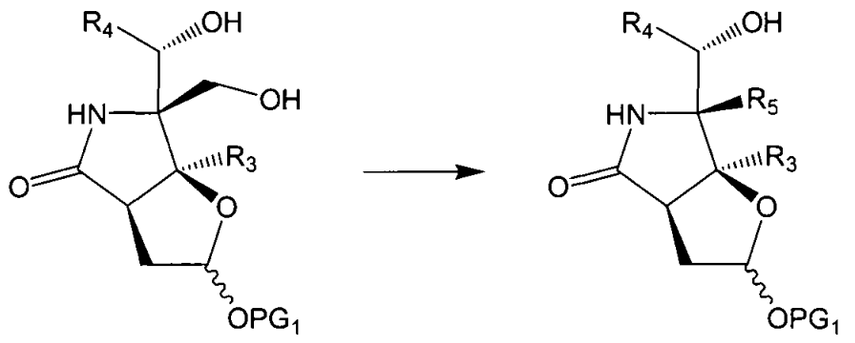
grupo alcohol primario C-15 de un compuesto de la Fórmula (XIp) puede transformarse en R_5 para formar un compuesto de la fórmula (XIIp). De manera similar, cuando el grupo hidroxi secundario C-5 se encuentra no protegido, el grupo alcohol primario C-15 de un compuesto de la fórmula (XI) puede transformarse en R_5 para formar un compuesto de la fórmula (XII). Ver, Esquema 7-2. R_3, R_4, PG_1 (y PG_2 si es aplicable) de los compuestos de las fórmulas (XII) y (XIIp) pueden ser el mismo descrito con respecto al compuesto de la fórmula (Xp); y R_5 puede seleccionarse del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$, $-C(=O)Z$, en donde cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo; y Z puede ser un halógeno. Por ejemplo, el grupo alcohol primario puede convertirse en un ácido carboxílico utilizando condiciones de oxidación apropiadas tales como la oxidación Jones. Alternativamente, el grupo carboxílico puede prepararse a partir del grupo alcohol primario del compuesto de la fórmula (XI) o (XIp) a través de un aldehído. El grupo alcohol primario del compuesto de la fórmula (XI) o (XIp) puede convertirse primero en aldehído utilizando un oxidante apropiado tal como

periodinano Dess-Martin, TPAP, reactivo de oxidación Swern, PCC o PDC y después el aldehído resultante puede oxidarse adicionalmente a un ácido carboxílico utilizando oxidantes apropiados tales como una combinación de clorito de sodio/fosfato de sodio dibásico/2-metil-2-buteno. Si se desea, el ácido carboxílico puede convertirse además en un éster, un tioéster, haluros de ácido (e.g., cloruro de ácido) o un anhídrido, utilizando un alcohol apropiado, tiol (e.g., tiofenol, cistina), tionilo o cloruros de oxalilo, ácido carboxílico (e.g., ácido acético, ácido benzoico) y/o anhídrido (e.g., anhídrido acético).

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

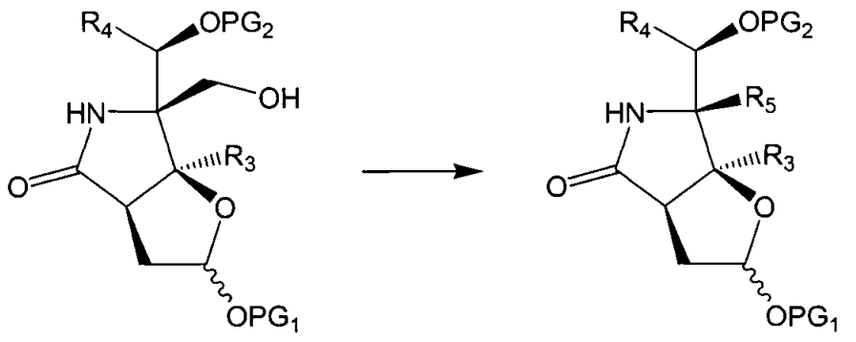


(XIp-A) (XIIp-A)

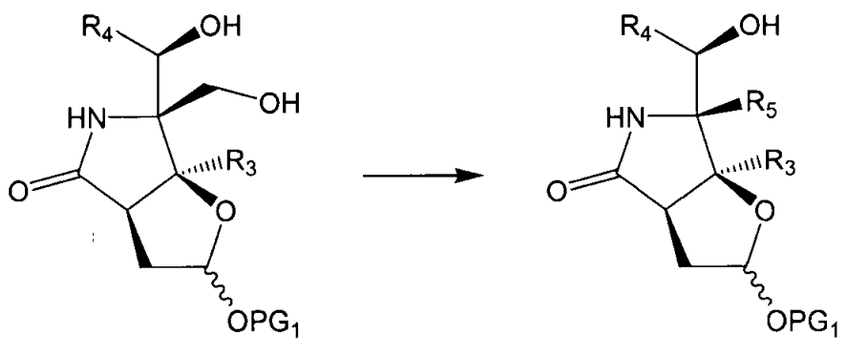


(XI-A) (XII-A)

Otras estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XI), (XIp), (XII) y (XIIp) incluyen las siguientes estructuras y estereoquímica:



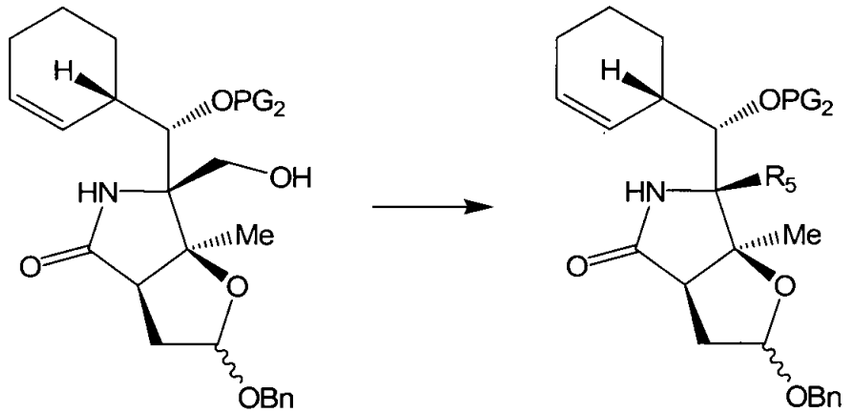
(XIp-B) (XIIp-B)



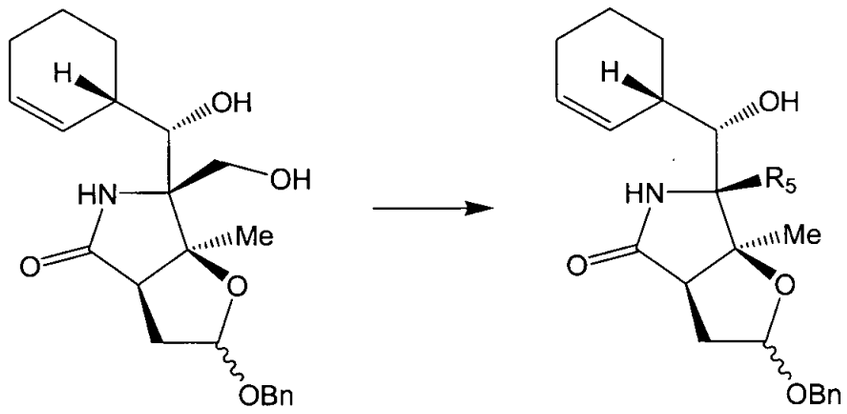
(XI-B) (XII-B)

Las estructuras ejemplares de los compuestos de las

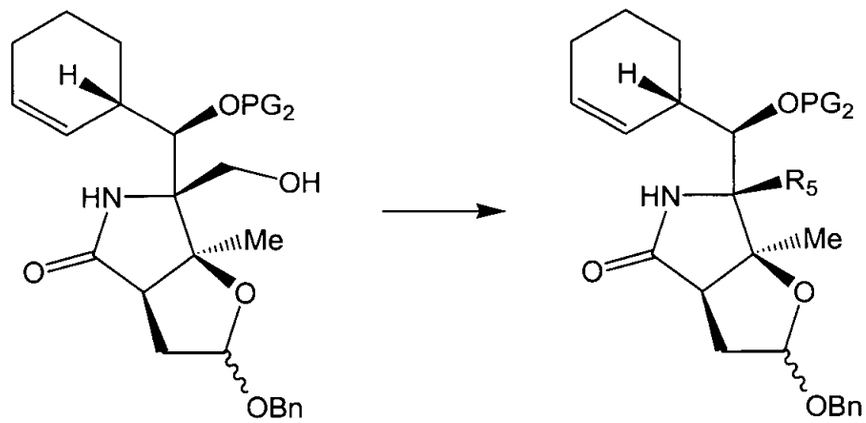
fórmulas (XI), (XIp), (XII) y (XIIp) son como sigue:



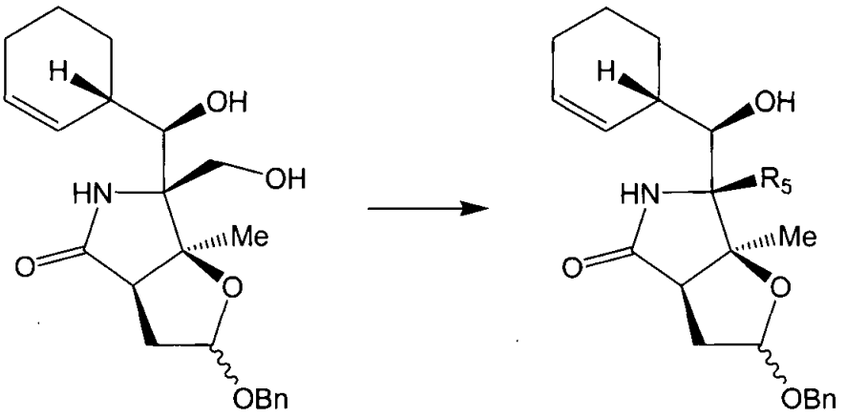
(XIp-1A) (XIIp-1A)



(XI-1A) (XII-1A)



(XIp-1B) (XIIp-1B)



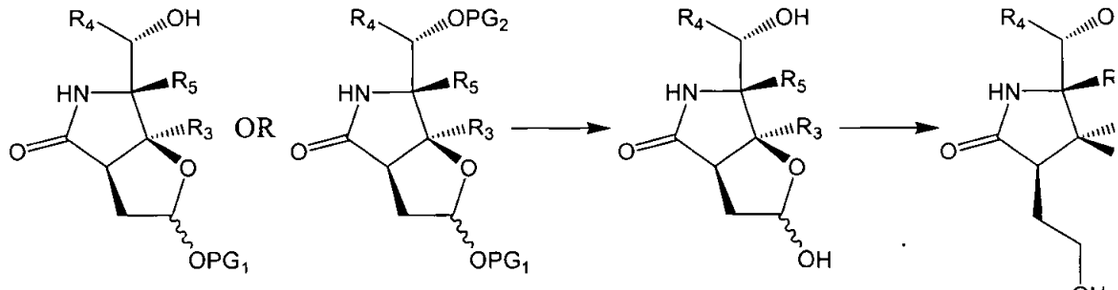
(XI-1B) (XII-1B)

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XII) puede tener la estructura mostrada en el Esquema 7-2, con la salvedad de que si un compuesto de la fórmula (XII) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XII-1A), entonces R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es t-butilo.

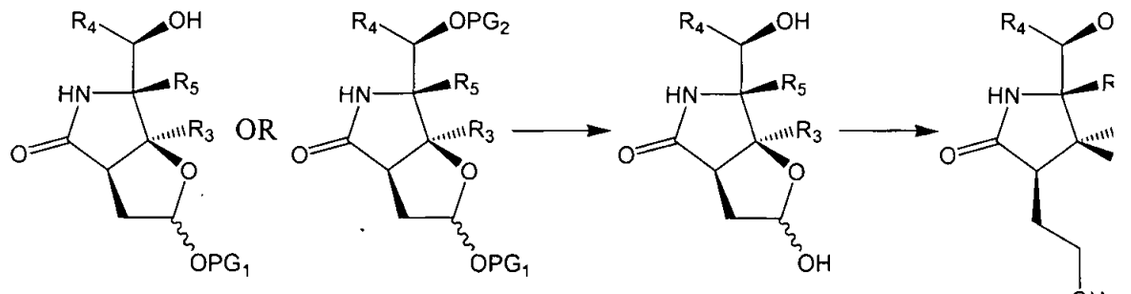
Un compuesto de la fórmula (XIV) puede sintetizarse retirando todo residuo del grupo de protección en el compuesto de la fórmula (XII) y/o (XIIp) para formar un compuesto de la fórmula (XIII) y después desdoblando el hemiacetal del compuesto de la fórmula (XIII). En algunas modalidades, R_3, R_4 y R_5 de los compuestos de las fórmulas (XIII) y (XIV) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XIIp). Un método para romper reductivamente el hemiacetal puede ser utilizando un reactivo de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio. En una modalidad, la formación de un compuesto de la fórmula (XII) o

(XIIp) puede lograrse en una sola etapa. En otra modalidad, el residuo del grupo de protección PG_1 en el compuesto de la fórmula (XII) puede retirarse inicialmente para formar un compuesto de la fórmula (XIII) y después el hemiacetal resultante puede romperse reductivamente para formar un compuesto de la fórmula (XIV). En otra modalidad, los residuos del grupo de protección PG_1 y PG_2 en el compuesto de la fórmula (XIIp), pueden retirarse simultáneamente o secuencialmente para formar un compuesto de la fórmula (XIII) y después el hemiacetal resultante puede romperse reductivamente para formar un compuesto de la fórmula (XIV). Si los residuos del grupo de protección en el compuesto de la fórmula (XIIp) se retiran secuencialmente, pueden retirarse en cualquier orden para formar un compuesto de la fórmula (XIII).

Los compuestos de las fórmulas (XII), XIIp), (XIII) y (XIV) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

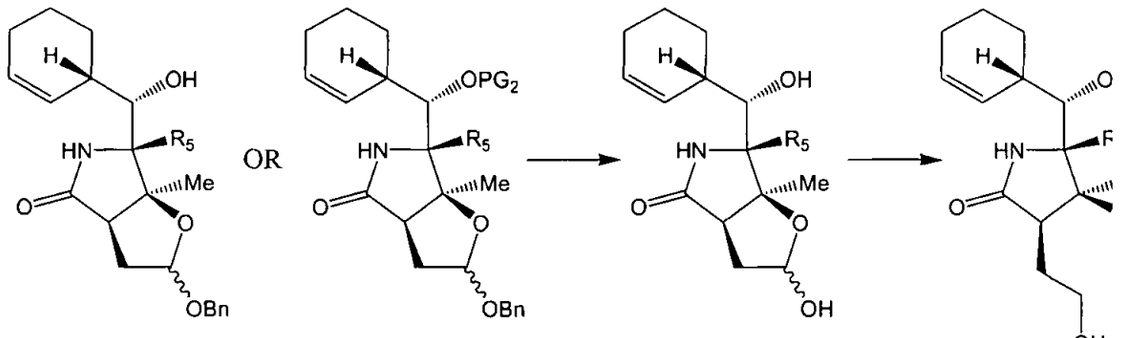


(XII-A) (XIIp-A) (XIII-A) (XIV-A)

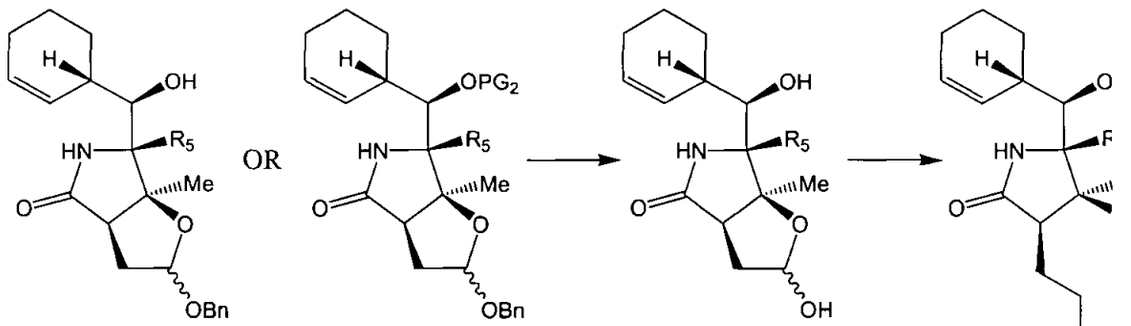


(XII-B) (XIIp-B) (XIII-B) (XIV-B)

Las estructuras ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XII), (XIIp), (XIII), y (XIV) se muestran abajo:



(XII-1A) (XIIp-1A) (XIII-1A) (XIV-1A)



(XII-1B) (XIIp-1B) (XIII-1B) (XIV-1B)

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XIV) puede sintetizarse retirando todo residuo del grupo de protección en el compuesto de la fórmula (XII) y/o (XIIp) y

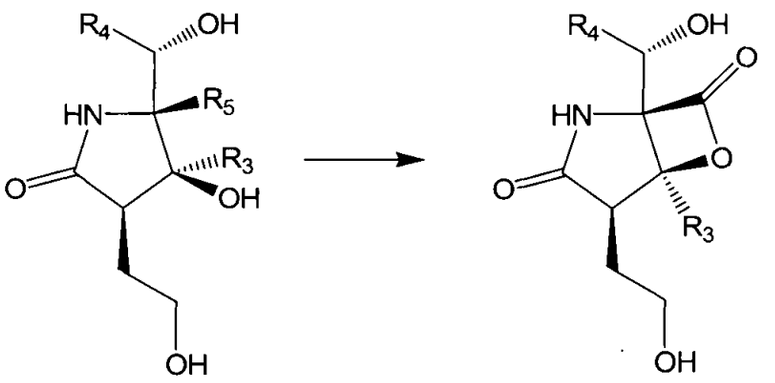
desdoblando reductivamente el hemiacetal resultante del compuesto de la fórmula (XIII) con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XII) tiene la estructura y estereoquímica de los compuestos de la fórmula (XII-1A), entonces R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es t-butilo. En otras modalidades, un compuesto de la fórmula (XIV) puede sintetizarse retirando todo residuo del grupo de protección en el compuesto de la fórmula (XII) y/o (XIIp) y desdoblando reductivamente el hemiacetal resultante del compuesto de la fórmula (XIII) con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XIII) tiene la estructura y estereoquímica de los compuestos de la fórmula (XIII-1A), entonces R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es t-butilo.

En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XIII) puede tener la estructura y estereoquímica de un compuesto de la fórmula (XIII-1A), con la salvedad de que R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es t-butilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XIV) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XIV) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XIV-1A), entonces R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo.

Finalmente, en la etapa (m) de los Esquemas 7-1 y 7-2, un compuesto de la fórmula (XV) puede formarse tratando

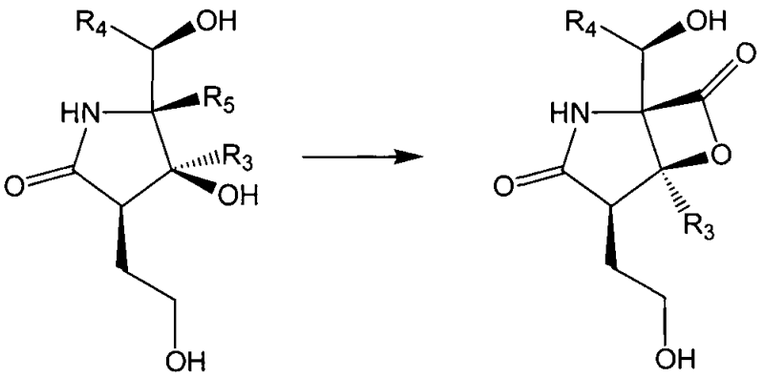
un compuesto de la fórmula (XIV) con una base apropiada (e.g., BOPCl/piridina, trietilamina) para inducir una reacción de lactonización y formar el anillo heterocíclico de 4 miembros, en donde R_3, R_4 y R_5 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XII) o (XIIp). En una modalidad, si R_5 es un éster, puede transformarse primero en un ácido carboxílico, un ácido activado (e.g., haluro de ácido) o un éster activado (e.g., p-nitrofenil éster, pentafluorofenil éster, pentafluoroetil éster, trifluoroetil éster, tricloroetil éster, un tioéster, etc.) antes de ser tratado con un reactivo apropiado para inducir la reacción de lactonización. Por ejemplo, cuando R_5 es ácido carboxílico, puede tratarse con una base apropiada para efectuar la reacción de lactonización. En algunas modalidades, si R_5 es una amida, puede transformarse primero en un ácido carboxílico, un ácido activado o un éster activado tal como los descritos en la presente, antes de tratarse con una base apropiada para inducir la reacción de lactonización.

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



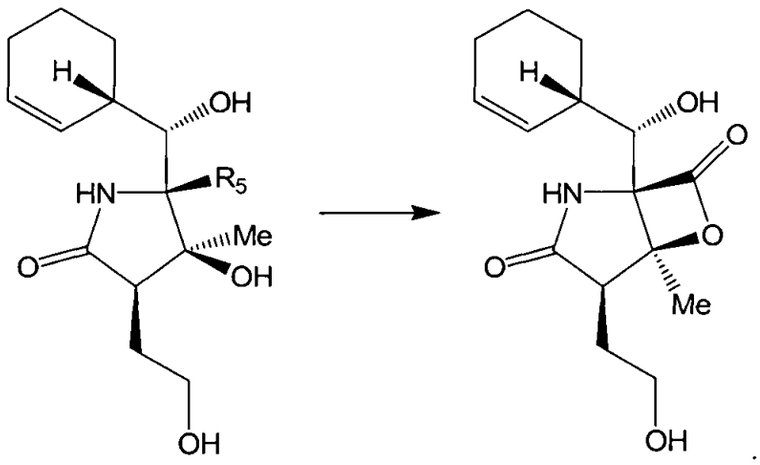
(XIV-A) (XV-A)

En otro ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

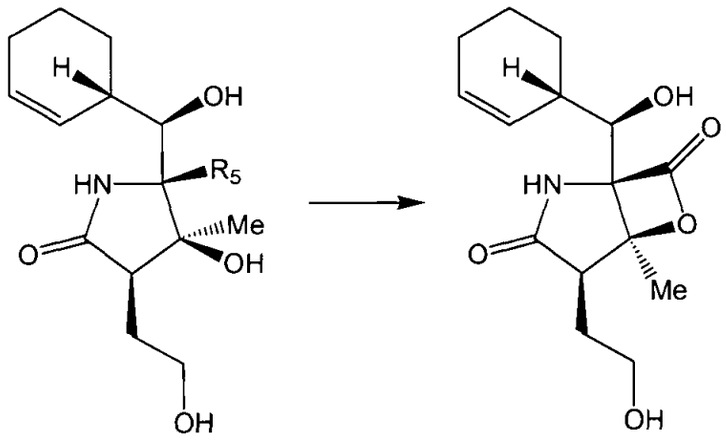


(XIV-B) (XV-B)

Las estructuras ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) son como sigue:



(XIV-1A) (XV-1A)



(XIV-1B) (XV-1B)

En una modalidad, el R_5 del compuesto de la fórmula (XIV-1A) puede ser un ácido carboxílico. En algunas modalidades, el R_5 del compuesto de la fórmula (XIV-1A) puede ser un ácido activado (e.g., cloruro de ácido). En ciertas modalidades, el R_5 del compuesto de la fórmula (XIV-1A) puede ser un éster activado tal como p-nitrofenil éster, pentafluorofenil éster, pentafluoroetil éster, trifluoroetil

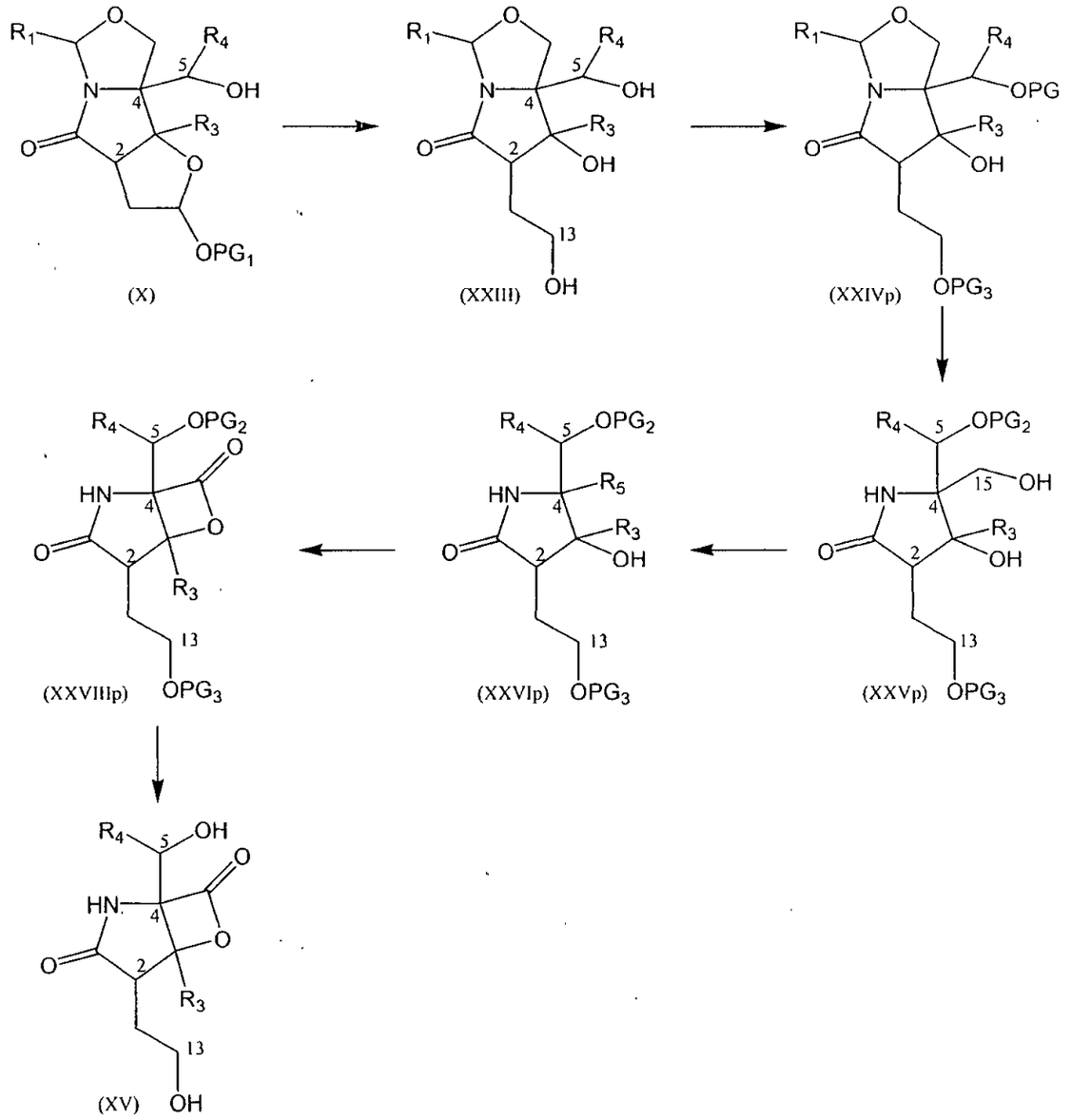
éster, tricloroetil éster, tioéster, etc. En una modalidad, el R_5 del compuesto de la fórmula (XIV-1B) puede ser un ácido carboxílico. En algunas modalidades, el R_5 del compuesto de la fórmula (XIV-1B) puede ser un ácido activado (e.g., cloruro de ácido). En ciertas modalidades, el R_5 del compuesto de la fórmula (XIV-1B) puede ser un éster activado tal como p-nitrofenil éster, pentafluorofenil éster, pentafluoroetil éster, trifluoroetil éster, tricloroetil éster, tioéster, etc.

En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XV) puede sintetizarse llevando a cabo una reacción de lactonización en un compuesto de la fórmula (XIV) con la salvedad de que si los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) tienen las mismas estructuras y estereoquímica que los compuestos de las fórmulas (XIV-1A) y (XV-1A), entonces el R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno. En otras modalidades, la reacción de lactonización incluye la salvedad adicional de que R_6 no puede ser metilo o t-butilo, cuando los compuestos de las fórmulas (XIV) y (XV) tienen las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XIV-1A) y (XV-1A). en algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XV) puede sintetizarse llevando a cabo una reacción de lactonización en un compuesto de la fórmula (XIV) y/o (XIV-A) con la salvedad de que si R_5 es $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo,

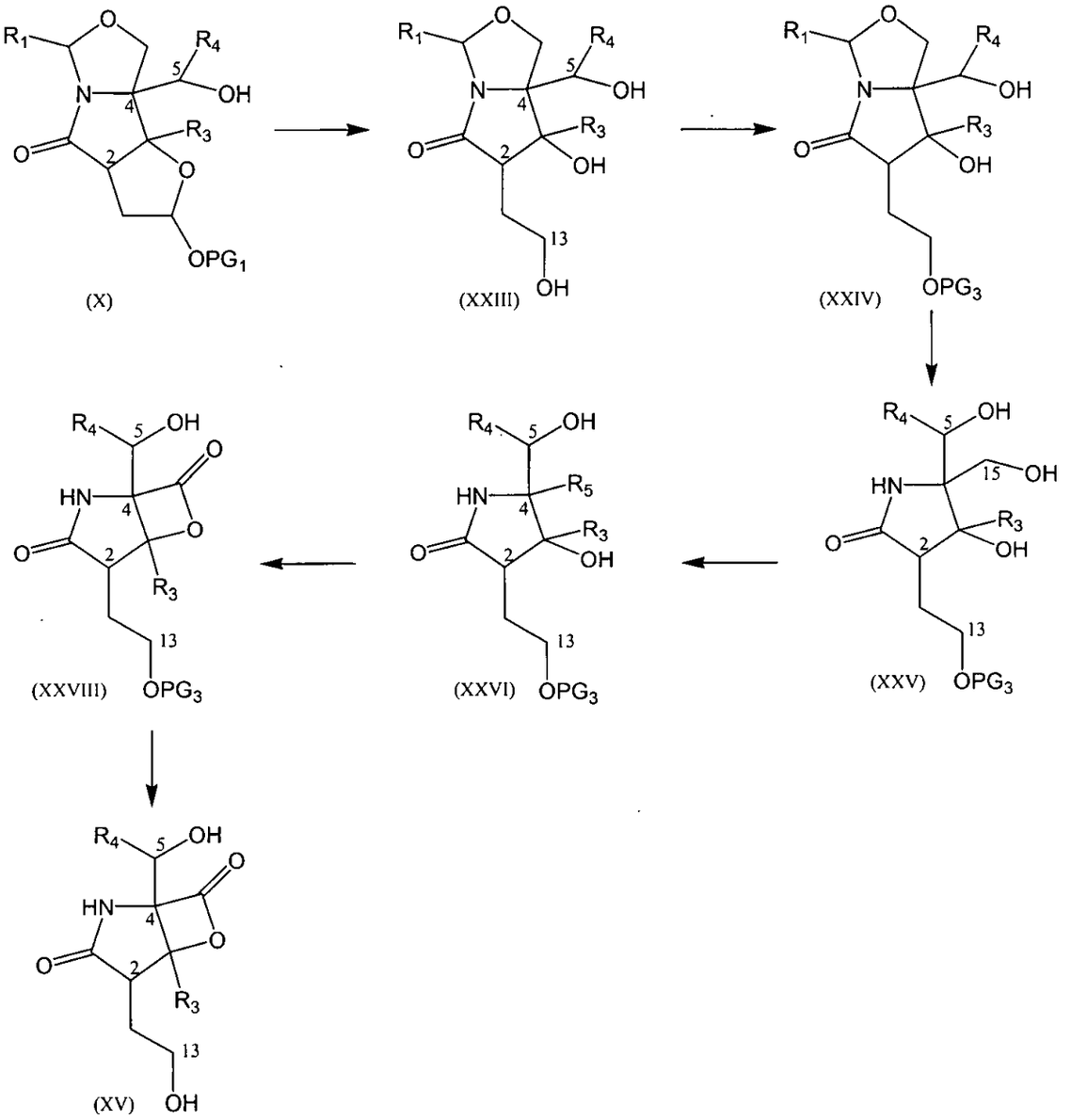
entonces R_4 no puede ser isopropilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XV) puede tener la estructura mostrada en la presente con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XV-A) y R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser 2-ciclohexenilo. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XV) puede tener la estructura mostrada en la presente con la salvedad de que si R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser isopropilo, ciclohexilo o fenilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XV) puede tener la estructura mostrada en la presente con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XV-A) y R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser isopropilo.

Un compuesto de la fórmula (XV) también puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (X) como se muestra en el Esquema 7-3. Al modificar la secuencia de protección/desprotección, un compuesto de la fórmula (XV) también puede obtenerse a partir de un compuesto de la fórmula (X) como se muestra en los Esquemas 7-4 y 7-5.

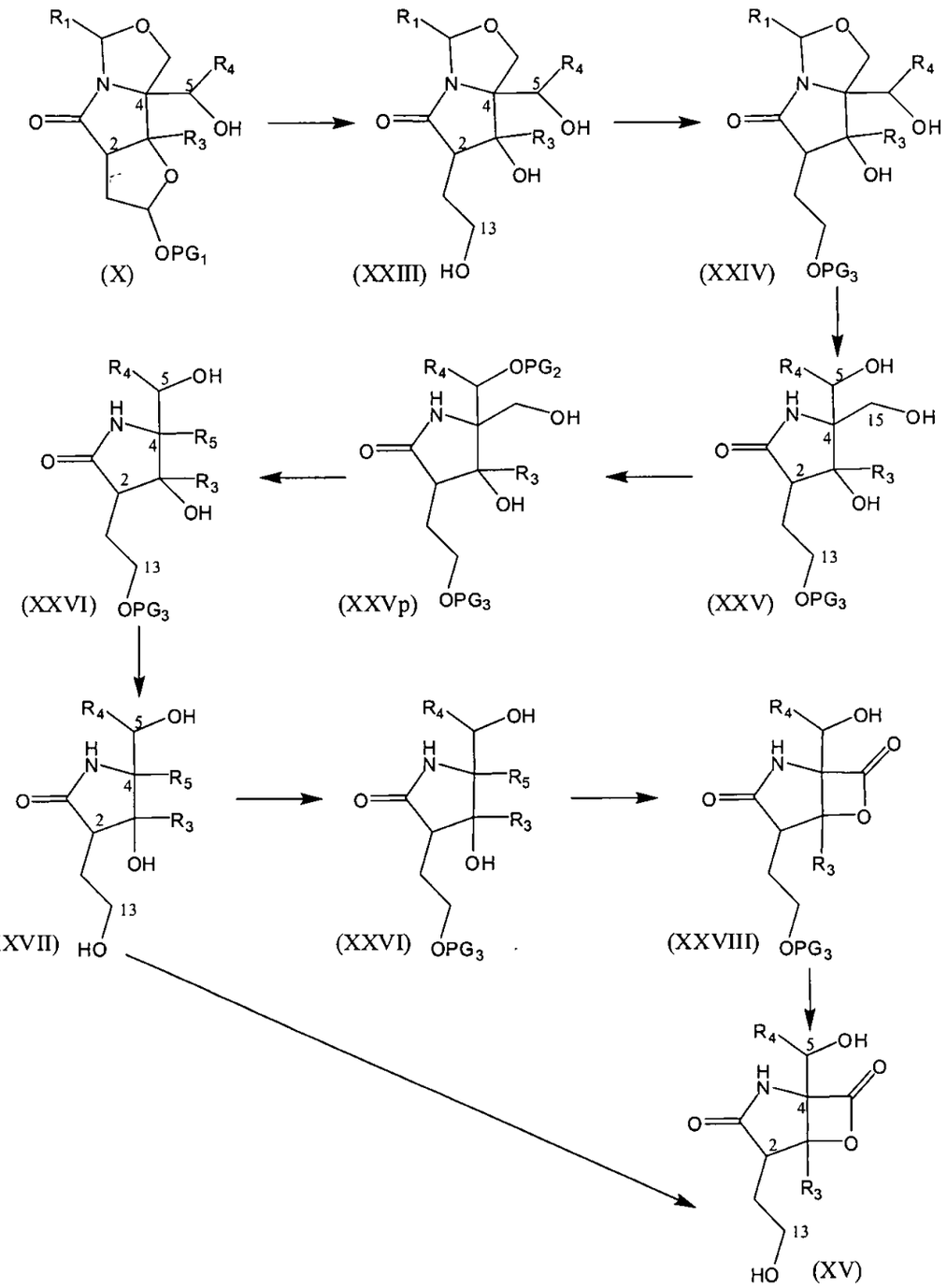
Esquema 7-3



Esquema 7-4



Esquema 7-5



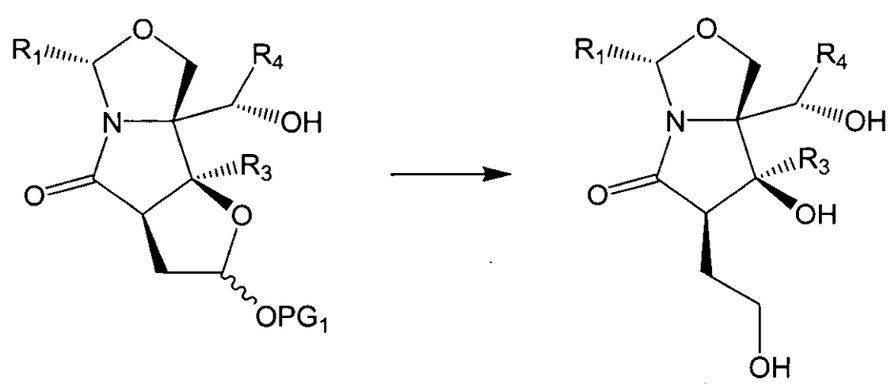
*PG_3 puede ser el mismo o diferente en los dos compuestos de

la fórmula XXVI arriba mostrada

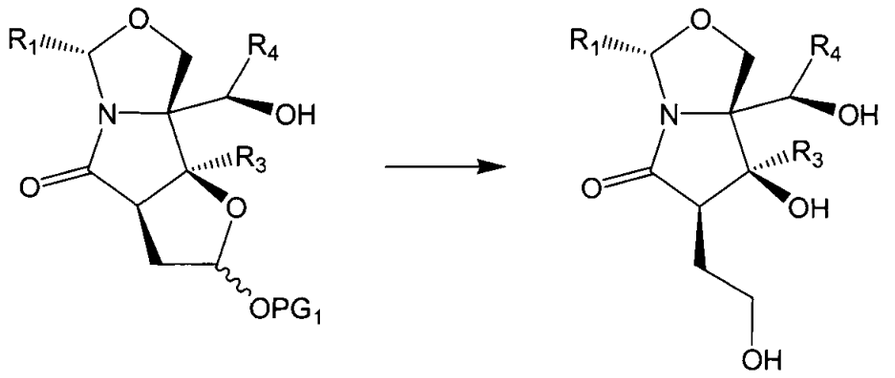
Un compuesto de la fórmula (XXIII) puede sintetizarse retirando el residuo del grupo de protección en el compuesto de la fórmula (X) y abriendo reductivamente el hemiacetal. El residuo del grupo de protección puede retirarse utilizando métodos conocidos y el hemiacetal puede abrirse reductivamente utilizando un agente de reducción (e.g., borohidruro de sodio). En algunas modalidades, los sustituyentes (y el residuo del grupo de protección si es aplicable) (R_1, R_3, R_4 y PG_1) para el compuesto de las fórmulas (X) y (XXIII), pueden seleccionarse de los siguientes: R_1 puede ser hidrógeno, o un alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo; R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo,

dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado.

Los compuestos de las fórmulas (X) y (XXIII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

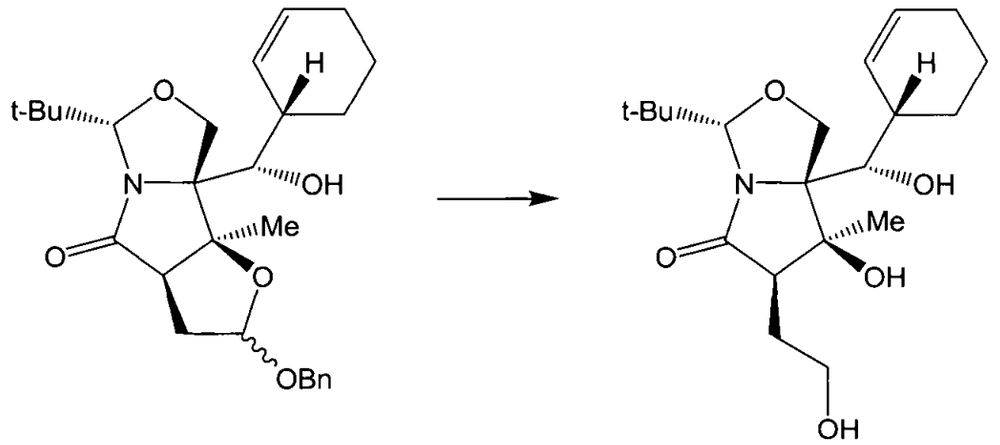


(X-A) (XXIII-A)

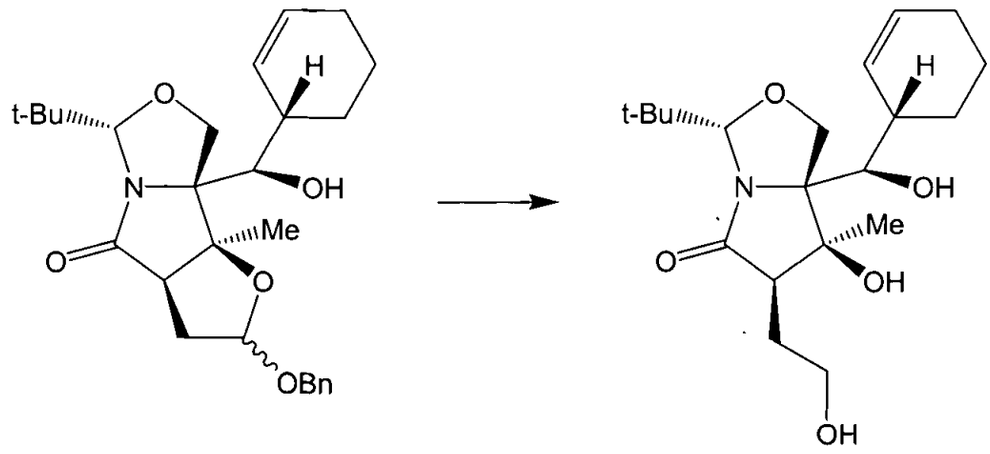


(X-B) (XXIII -B)

Como ejemplos, los compuestos de las fórmulas (X) y (XXIII) pueden tener las siguientes estructuras:



(X-1A) (XXIII-1A)

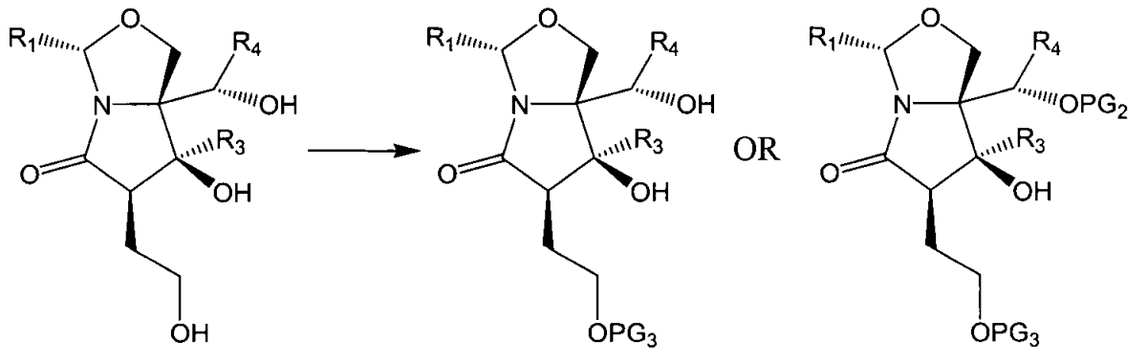


(X-1B) (XXIII-1B)

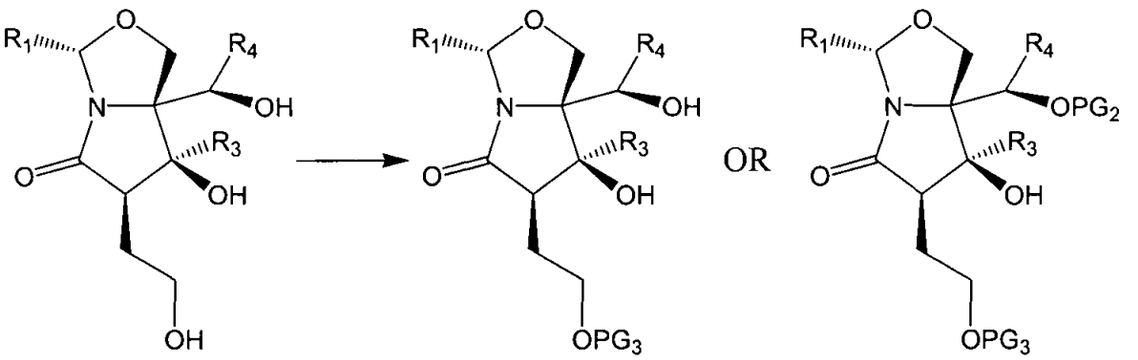
Si se desea, los grupos hidroxi primario C-13 y secundario C-5 de un compuesto de la fórmula (XXIII) pueden protegerse utilizando residuos del grupo de protección adecuados, como se describe en la presente, para formar un compuesto de la fórmula (XXIVp), como se muestra en el Esquema 7-3. Alternativamente, solamente el grupo hidroxi primario C-13 de un compuesto de la fórmula (XXIII) puede protegerse para formar un compuesto de la fórmula (XXIV), como se muestra en el Esquema 7-4 y 7-5. En algunas modalidades, R_1, R_3 y R_4 del compuesto de la fórmula (XXIV) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (X) y PG_3 puede ser un residuo del grupo de protección. En ciertas modalidades, PG_3 puede seleccionarse del grupo que consiste de arilcarbonilos sustituidos o no sustituidos (e.g., benzoilo); alquil carbonilo sustituido o no sustituido (e.g., acetilo); metil éter sustituido (e.g.,

metoximetil éter); etil éter sustituido; bencil éter sustituido o no sustituido (e.g., bencilo, 4-metoxibencilo); tetrahidropiranil éter; silil éteres (e.g., trimetilsililo, trietilsililo, triisopropilsililo, t-butildimetilsililo o t-butildifenilsililo); carbonatos (e.g., metoximetilcarbonato); y sulfonatos (e.g., mesilato, tosilato). En una modalidad, R_1, R_3 y R_4 del compuesto de la fórmula (XXIVp) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (X) y PG_2 y PG_3 pueden ser residuos del grupo de protección. En algunas modalidades, PG_3 no puede ser un alquil carbonilo (e.g., $-C(=O)CH_2CH_3$). En otras modalidades, PG_3 no puede ser un sulfonato (e.g., metilato).

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XXIII), (XXIV) y (XXIVp) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

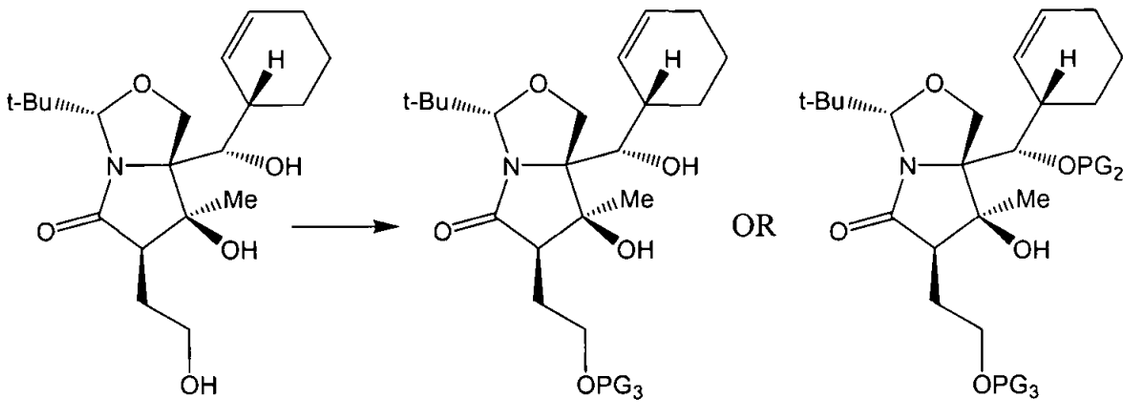


(XXIII-A) (XXIV-A) (XXIVp-A)

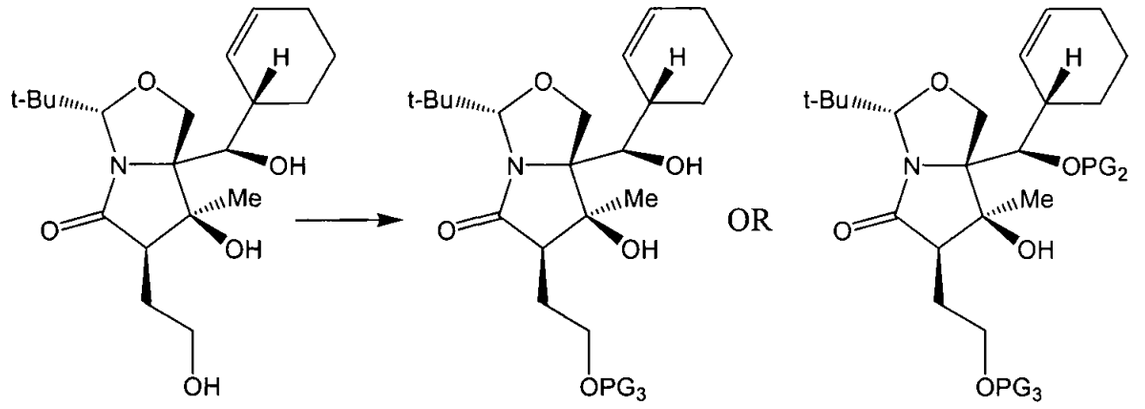


(XXIII-B) (XXIV-B) (XXIVp-B)

Otros ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXIII), (XXIV) y (XXIVp) incluyen los siguientes:



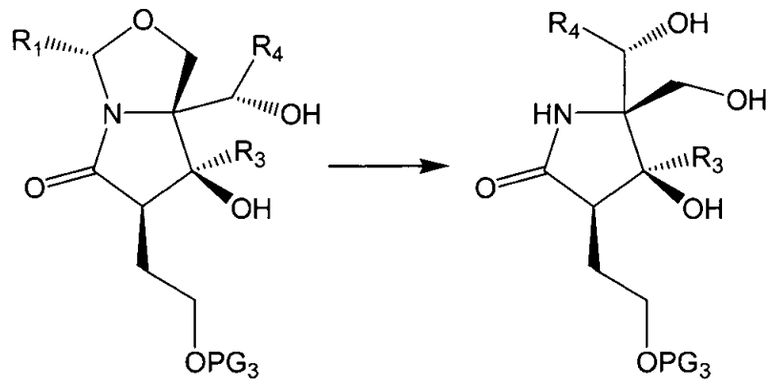
(XXIII-1A) (XXIV-1A) (XXIVp-1A)



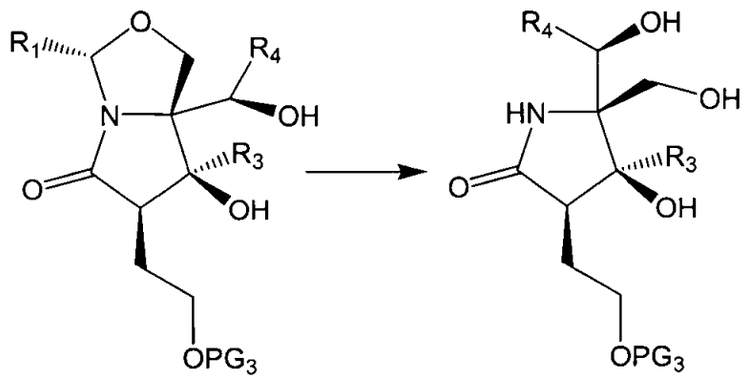
(XXIII-1B) (XXIV-1B) (XXIVp-1B)

Similar a la etapa (j) de los Esquemas 7-1 y 7-2, el aminal de un compuesto de la fórmula (XXIV) puede romperse utilizando un ácido adecuado, como se describe en la presente, para formar un compuesto de la fórmula (XXV). En el caso en el que el hidroxi secundario C-5 se ha protegido, el aminal de un compuesto de la fórmula (XXIVp) también puede romperse utilizando un ácido adecuado para formar un compuesto de la fórmula (XXVp). En algunas modalidades, R_3 y R_4 del compuesto de la fórmula (XXV) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (X), y PG_3 puede ser un residuo del grupo de protección. En algunas modalidades, R_3 y R_4 y PG_2 para el compuesto de la fórmula (XXVp), pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (X) y PG_2 y PG_3 pueden ser residuos del grupo de protección.

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXIV) y (XXV) se muestran abajo:

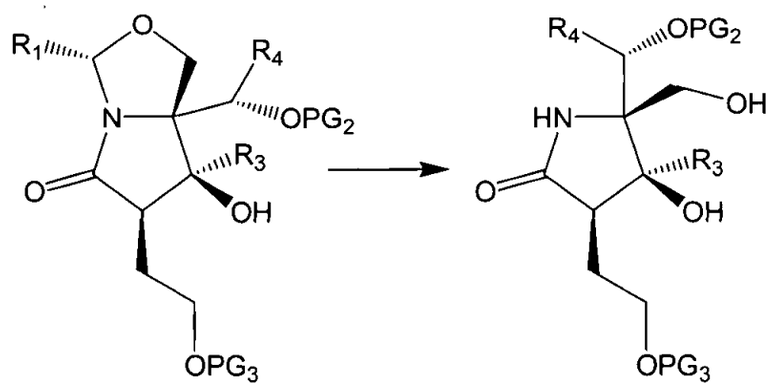


(XXIV-A) (XXV-A)

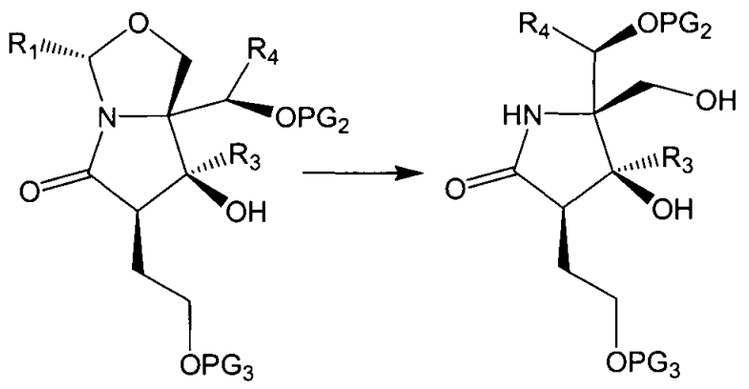


(XXIV-B) (XXV-B)

Ejemplos adicionales de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXIVp) y (XXVp) pueden ser como sigue:

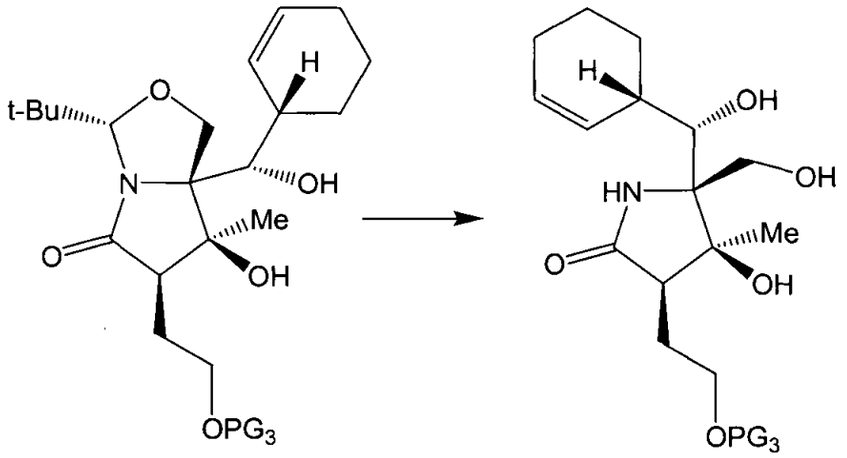


(XXIVp-A) (XXVp-A)

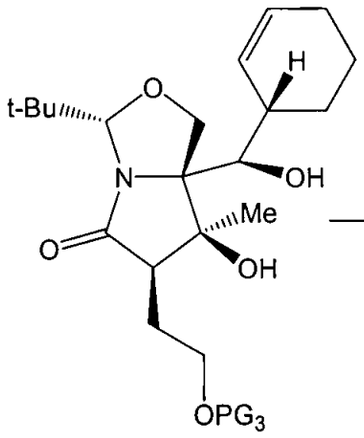


(XXIVp-B) (XXVp-B)

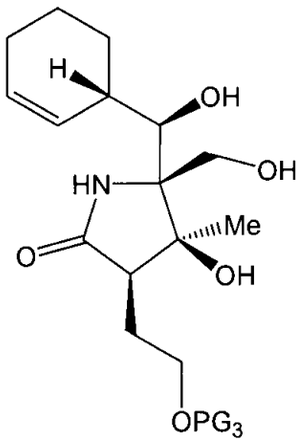
Los compuestos de las fórmulas (XXIV), (XXIVp), (XXV) y (XXVp) pueden tener también las siguientes estructuras y estereoquímica:



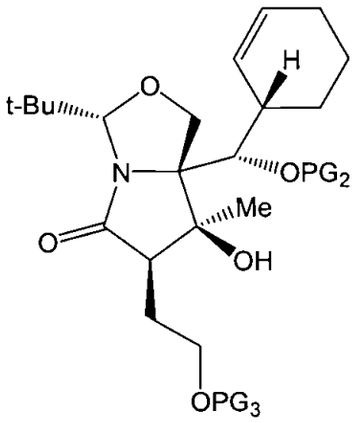
(XXIV-1A) (XXV-1A)



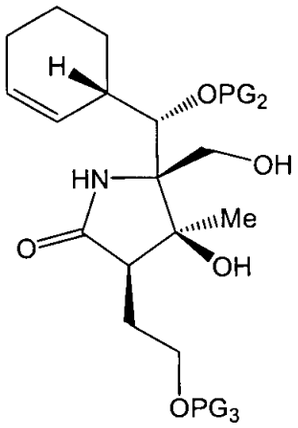
(XXIV-1B)



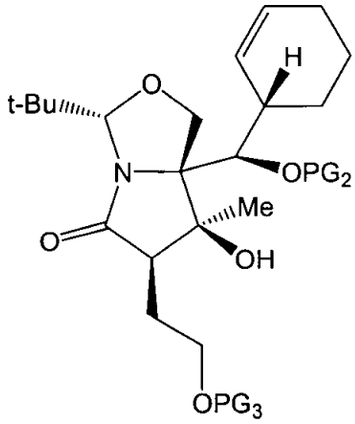
(XXV-1B)



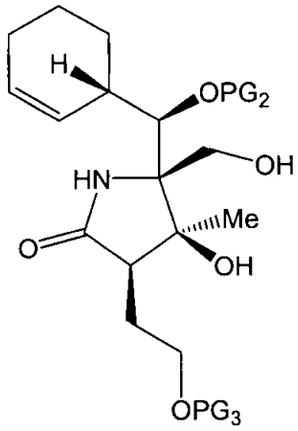
(XXIVp-1A)



(XXVp-1A)



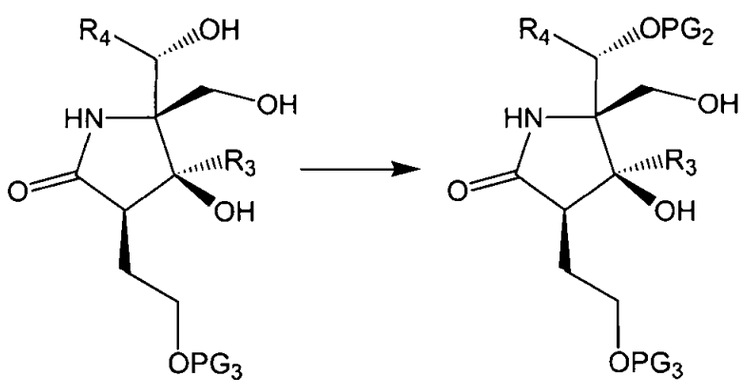
(XXIVp-1B)



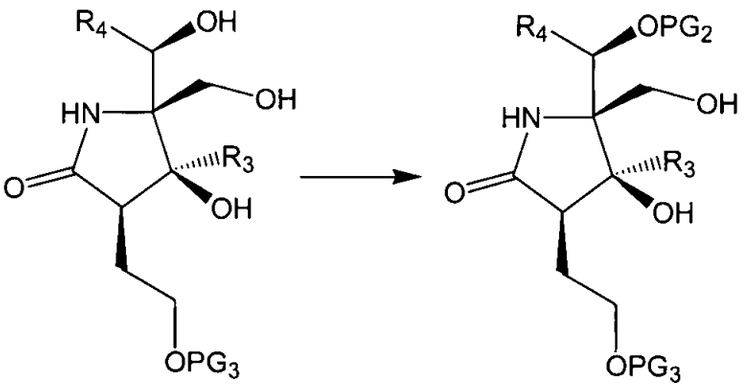
(XXVp-1B)

Como se muestra en el Esquema 7-5, el aminal del compuesto de la fórmula (XXIV) puede romperse primero utilizando uno de los métodos descritos en la presente para formar un compuesto de la fórmula (XXV). El grupo hidroxi secundario C-5 del compuesto de la fórmula (XXV) puede entonces protegerse con un residuo del grupo de protección apropiado para formar un compuesto de la fórmula (XXVp). En algunas modalidades, R_3, R_4, PG_2 y PG_3 de los compuestos de las fórmulas (XXV) y (XXVp) pueden ser los mismos descritos en los párrafos precedentes.

Las estructuras ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXV) y (XXVp) son como sigue:

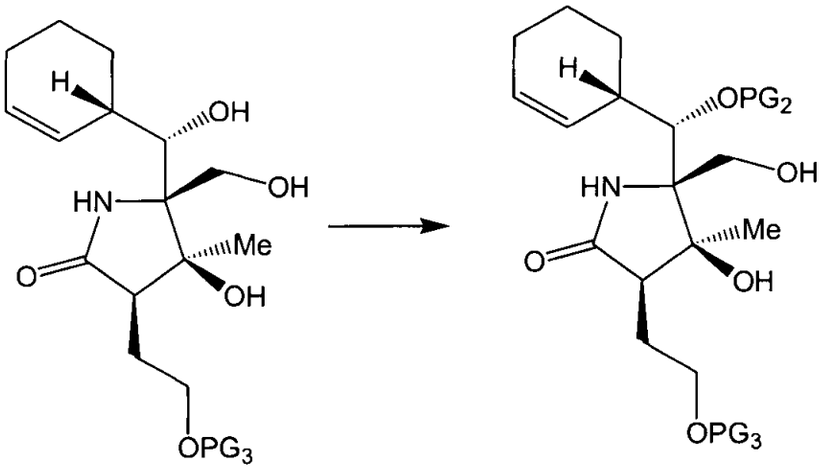


(XXV-A) (XXVp-A)

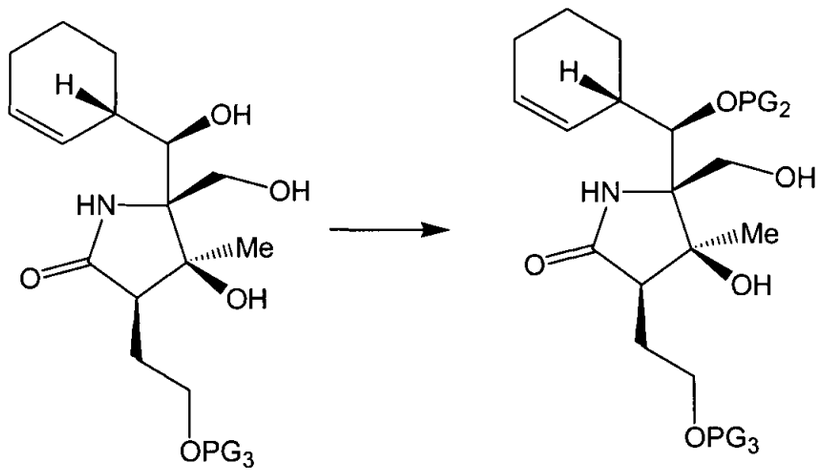


(XXV-B) (XXVp-B)

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XXV) y (XXVp) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



(XXV-1A) (XXVp-1A)



(XXV-1B) (XXVp-1B)

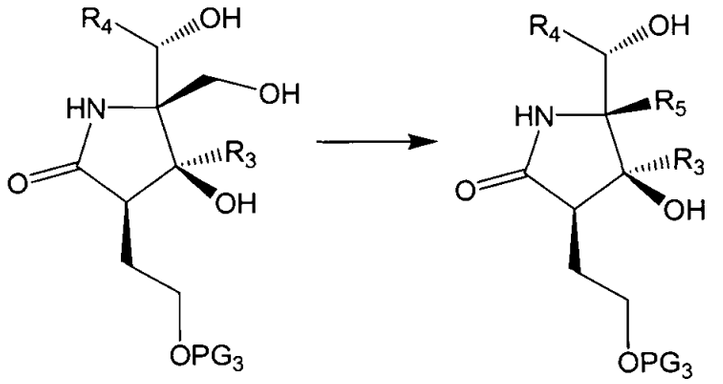
En una modalidad, el grupo alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXV) y/o (XXVp) puede transformarse en R_5 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI) y/o (XXVIp), respectivamente (ver, Esquemas 7-3 y 7-4, respectivamente).

En algunas modalidades, el compuesto de la fórmula (XXVp) puede transformarse directamente en un compuesto de la fórmula (XXVI) como se muestra en el Esquema 7-5. En una modalidad, el residuo del grupo de protección, PG_2, en el compuesto de la fórmula (XXVp), puede retirarse simultáneamente con la transformación del alcohol primario C-15 en el grupo R_5 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI). Alternativamente, en una modalidad, PG_2 puede retirarse antes o después de la transformación del alcohol primario.

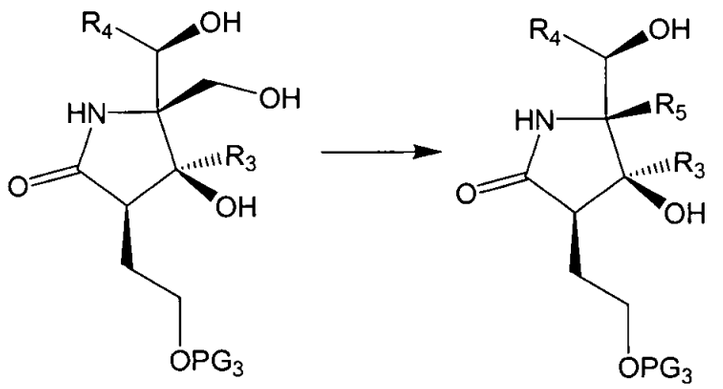
La transformación del grupo de alcohol primario C-

15 en un grupo R_5 puede lograrse utilizando el mismo o un método similar al descrito en la etapa (k) de los Esquemas 7-1 y/o 7-2. En algunas modalidades, R_3, R_4 y R_5 de los compuestos de las fórmulas (XXVI) y (XXVIp) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de las fórmulas (XII) o (XIIp) de los Esquemas 7-1 y/o 7-2 y PG_2 y PG_3 pueden ser residuos del grupo de protección.

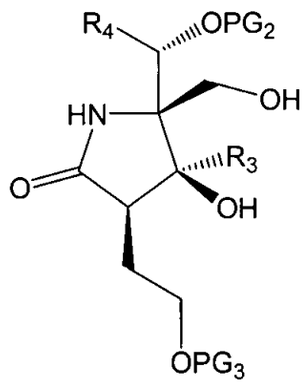
Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXV), (XXVp), (XXVI) y (XXVIp), pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



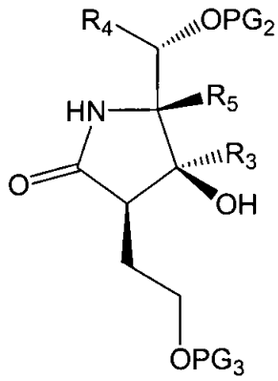
(XXV-A) (XXVI-A)



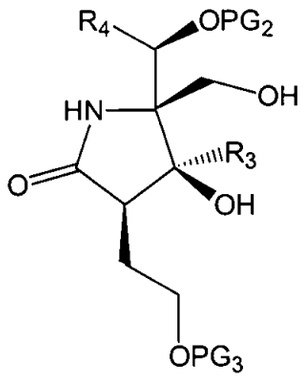
(XXV-B) (XXVI-B)



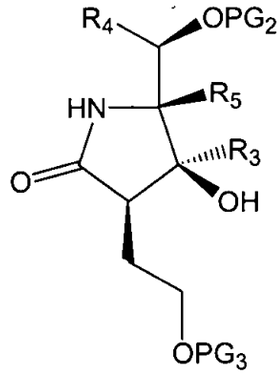
(XXVp-A)



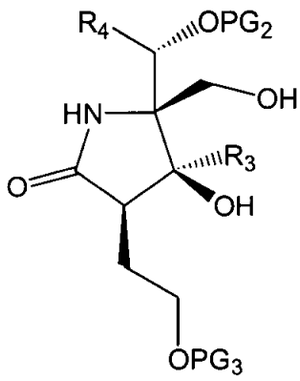
(XXVIp-A)



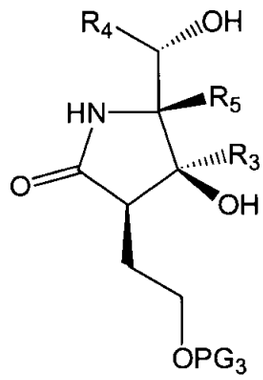
(XXVp-B)



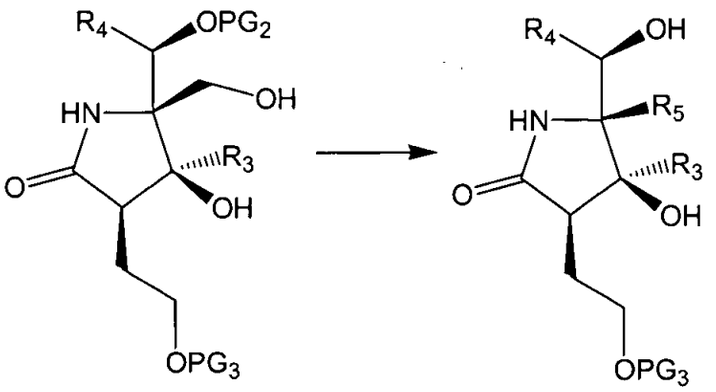
(XXVIp-B)



(XXVp-A)

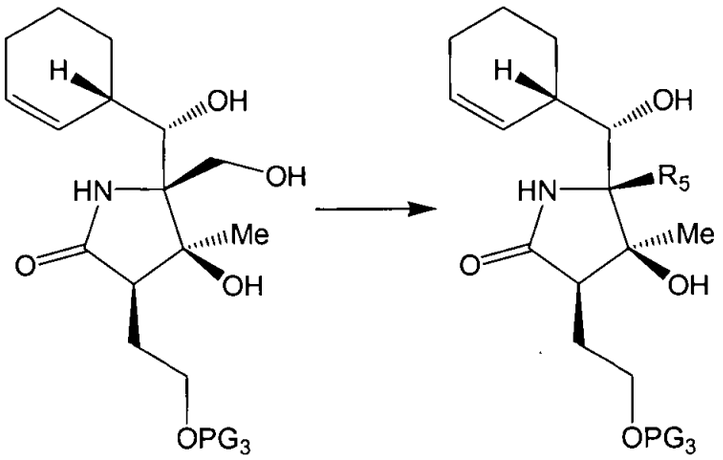


(XXVI-A)

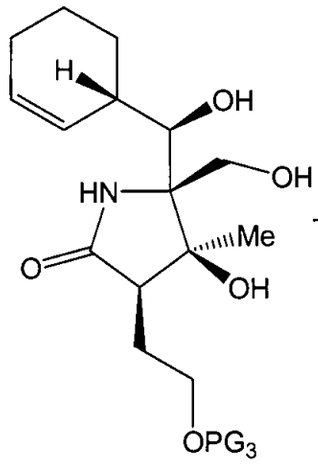


(XXVp-B) (XXVI-B)

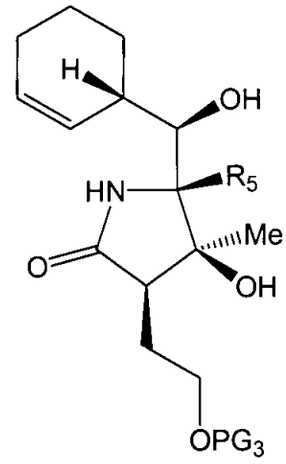
Otros ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXV), (XXVp), (XXVI) y (XXVIp) se muestran abajo:



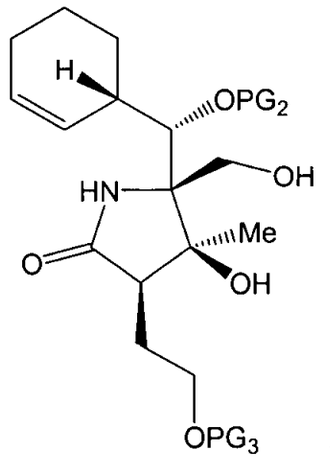
(XXV-1A) (XXVI-1A)



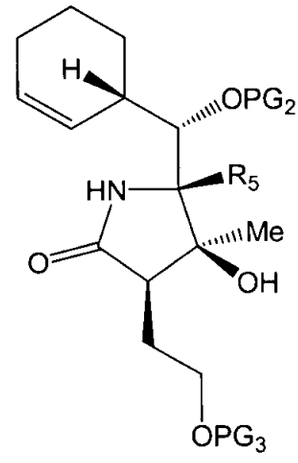
(XXV-1B)



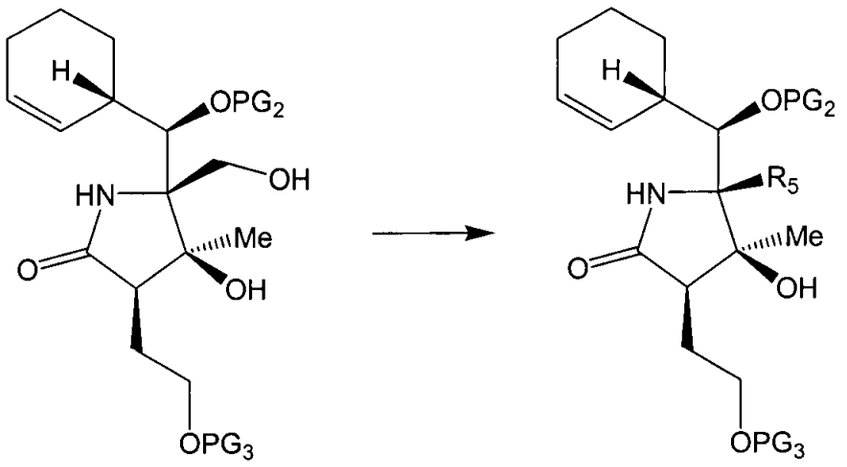
(XXVI-1B)



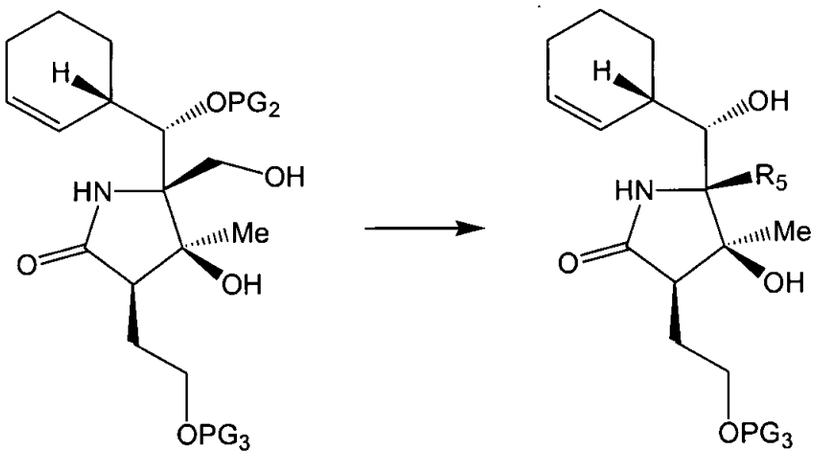
(XXVp-1A)



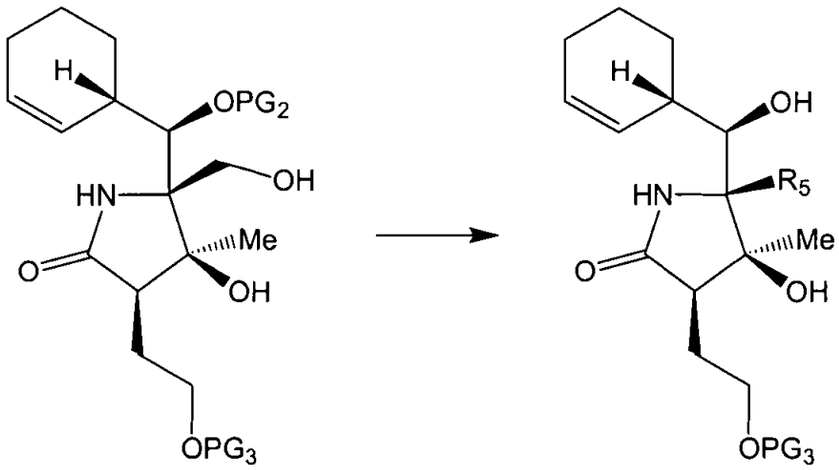
(XXVIp-1A)



(XXVp-1B) (XXVIp-1B)



(XXVp-1A) (XXVI-1A)

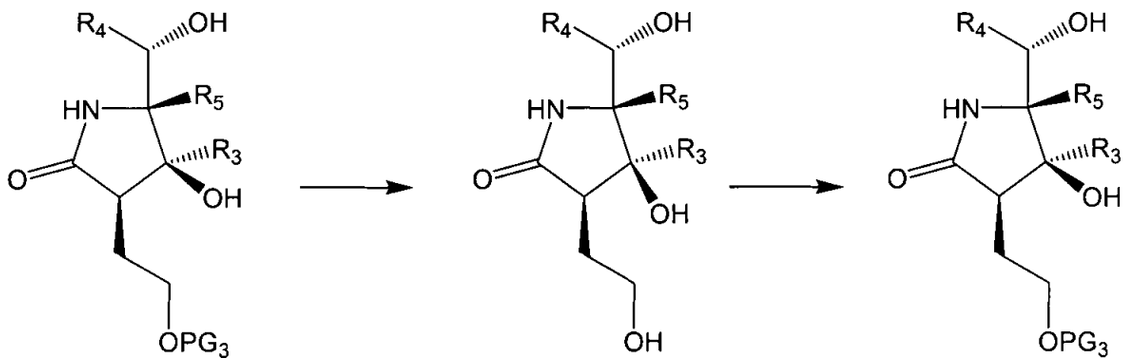


(XXVp-1B) (XXVI-1B)

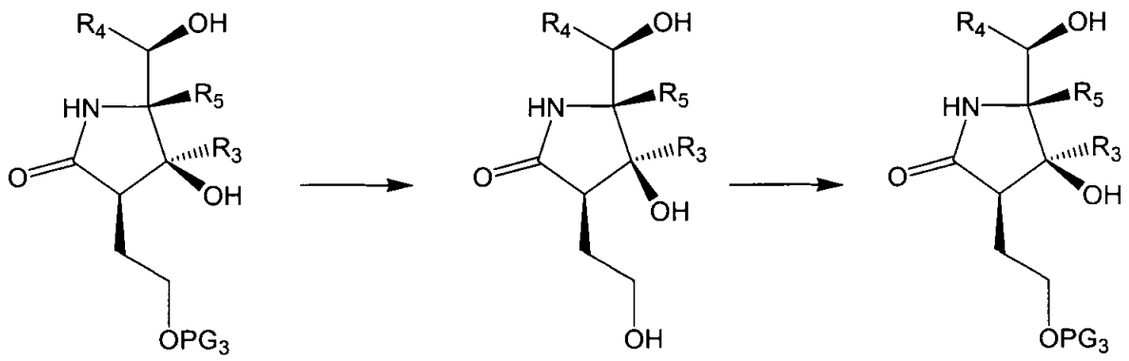
En algunas modalidades, el grupo de protección PG_3 en los compuestos de las fórmulas (XXVI) y (XXVIp), puede retirarse para formar un compuesto de las fórmulas (XXVII) y (XXVIIp), respectivamente. Ver Esquema 7-5. El hidroxi primario C-13 de los compuestos de las fórmulas (XXVII) y (XXVIIp) puede entonces retirarse con el mismo o un grupo de protección diferente. Por ejemplo, en una modalidad, un grupo benzoilo que protege el hidroxi C-13 en un compuesto de la fórmula (XXVI) o (XXVIp), puede retirarse y reemplazarse con un grupo de protección TBS o TES. Los métodos adecuados para retirar grupos de protección son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un grupo de protección de benzoilo (PG_3 = Bz) puede retirarse utilizando una base adecuada tal como K_2CO_3 para formar un compuesto de la fórmula (XXVII) o (XXVIIp).

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los

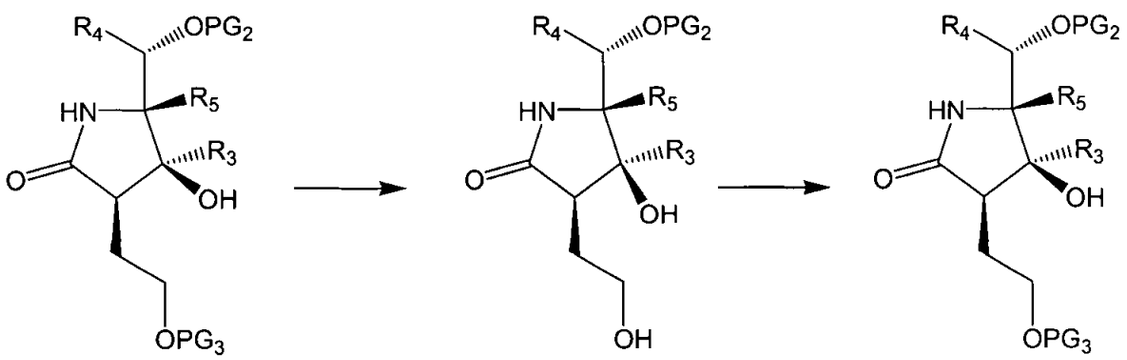
compuestos de las fórmulas (XXVI), (XXVIp), (XXVII) y (XXVIIp), se muestran abajo:



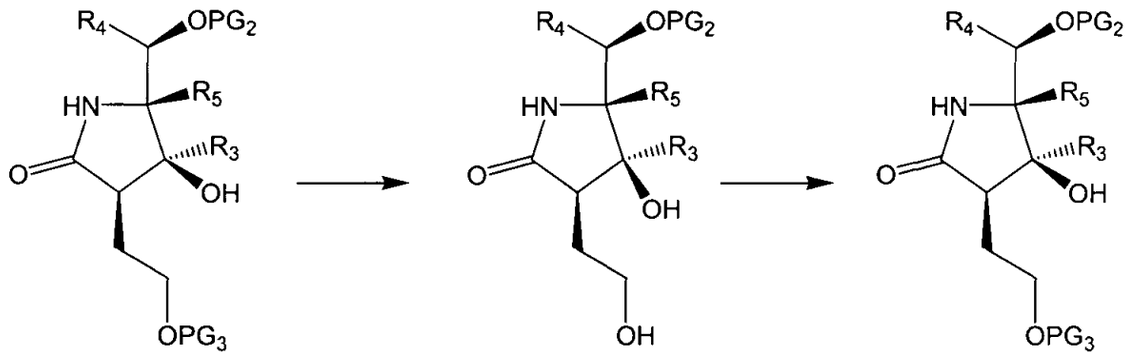
(XXVI-A) (XXVII-A) (XXVI-A)



(XXVI-B) (XXVII-B) (XXVI-B)

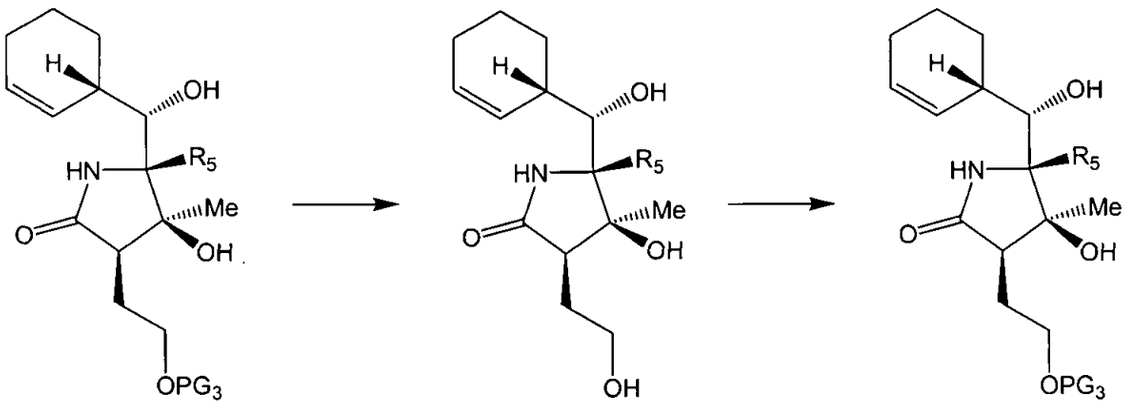


(XXVIp-A) (XXVIIp-A) (XXVIp-A)

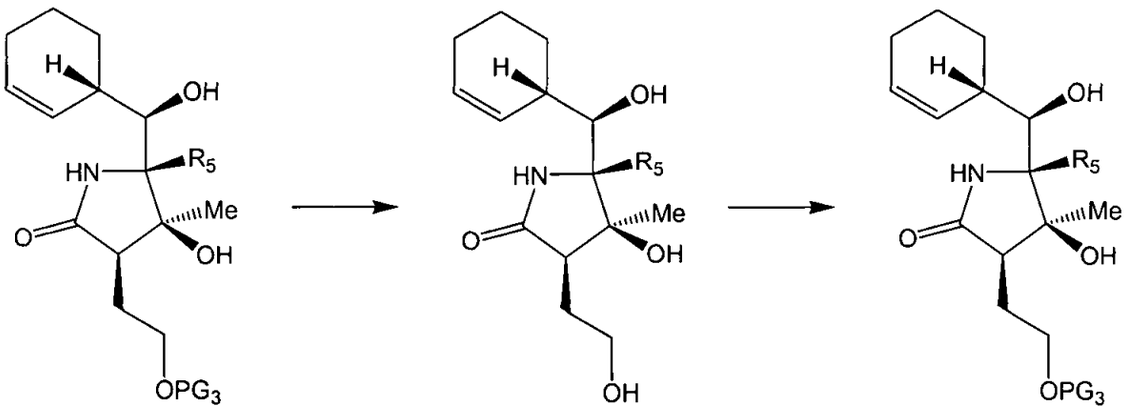


(XXVIp-B) (XXVIIp-B) (XXVIp-B)

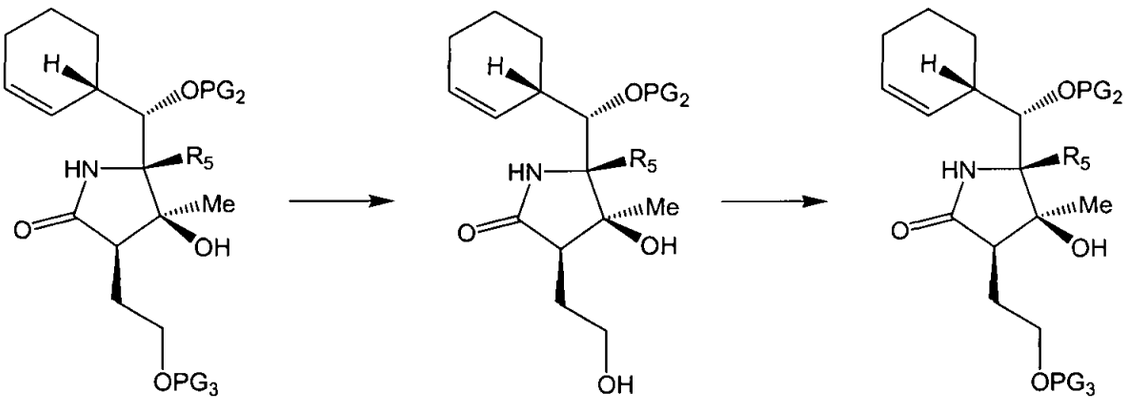
Ejemplos adicionales de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXVI), (XXVIp), (XXVII) y (XXVIIp), pueden ser como sigue:



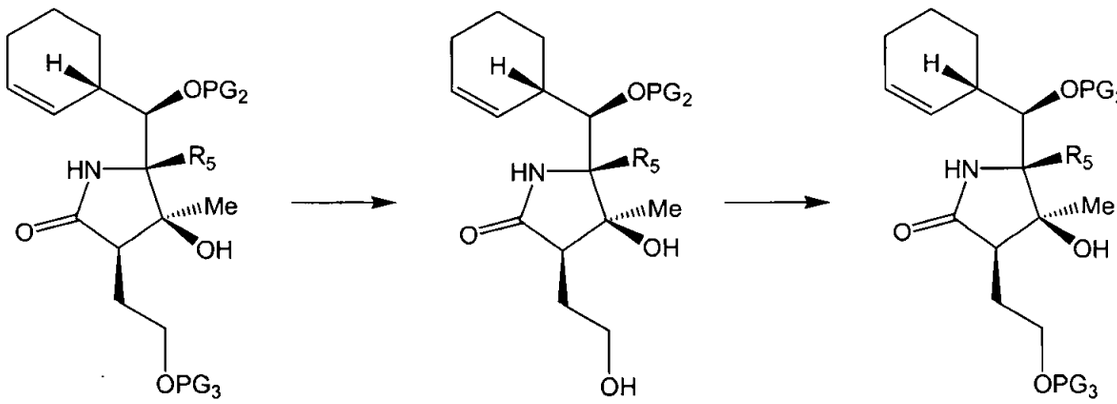
(XXVI-1A) (XXVII-1A) (XXVI-1A)



(XXVI-1B) (XXVII-1B) (XXVI-1B)



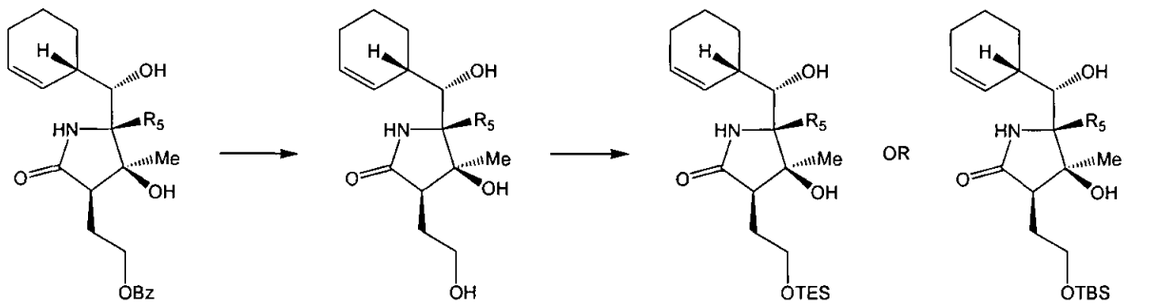
(XXVIp-1A) (XXVIIp-1A) (XXVIp-1A)



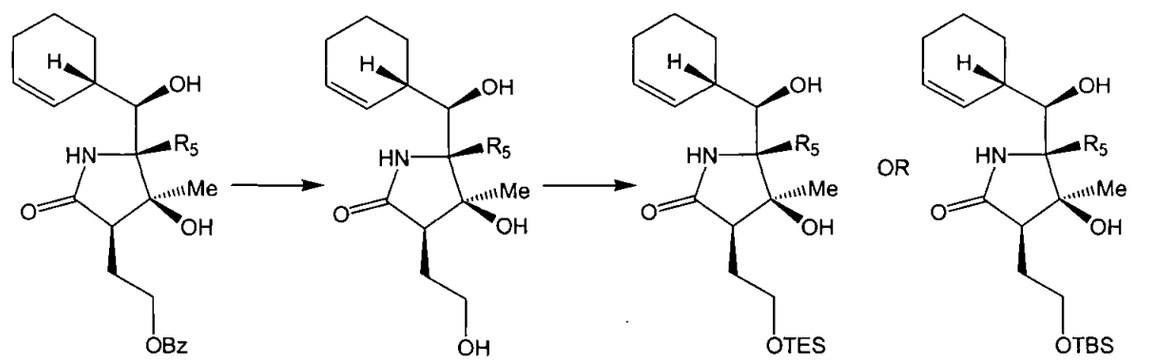
(XXVIp-1B) (XXVIIp-1B) (XXVIp-1B)

Ejemplos adicionales de las estructuras y

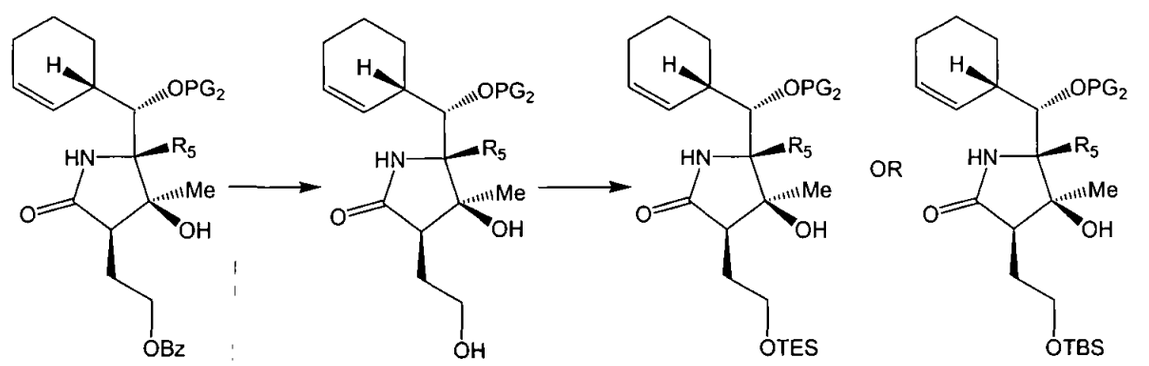
estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXVI), (XXVIp), (XXVII) y (XXVIIp), pueden ser como sigue:



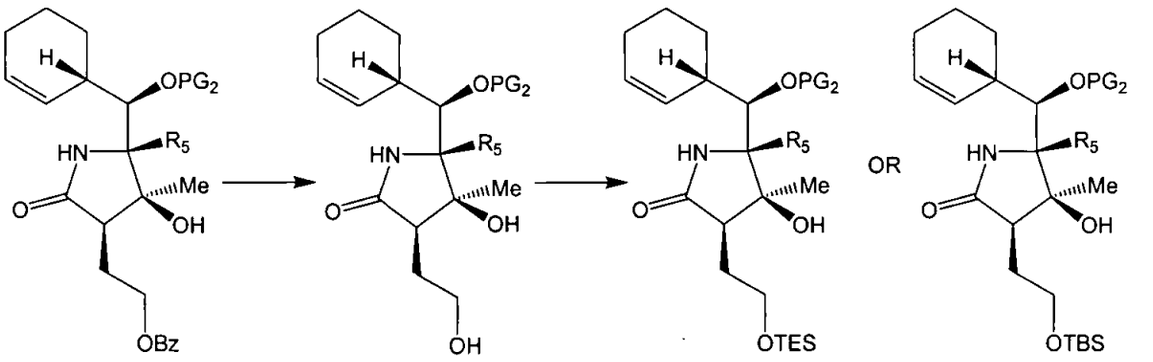
(XXVI-1A-Bz) (XXVII-1A) (XXVI-1A-TES) (XXVI-1A-TBS



(XXVI-1B-Bz) (XXVII-1B) (XXVI-1B-TES) (XXVI-TBS)



(XXVIp-1A-Bz) (XXVIIp-1A) (XXVIp-1A-TES) (XXVIp-1A-TBS)



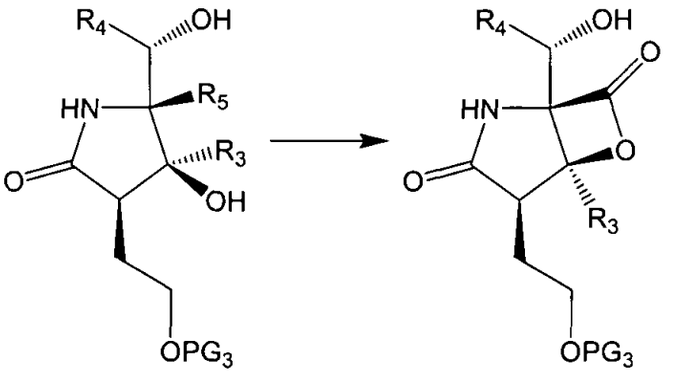
(XXVIp-1B-Bz) (XXVIIp-1B) (XXVIp-1B-TES) (XXVIp-1B-TBS)

Utilizando una base apropiada, un compuesto de la fórmula (XXVIII) y/o (XXVIIIp) puede sintetizarse mediante una reacción de lactonización a partir de un compuesto de la fórmula (XXVI) y (XXVIp), respectivamente. Ver Esquemas 7-3, 7-4 y 7-5. En algunas modalidades, R_3, R_4 y R_5 (y PG_2, si es relevante) para los compuestos de las fórmulas (XXVIII) y (XXVIIIp) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de las fórmulas (XXVI) y (XXVIp), y PG_3 puede ser un residuo del grupo de protección. En alguna modalidad, el R_5 del compuesto de la fórmula (XXVI) o (XXVIp), puede ser un ácido carboxílico. En una modalidad, el R_5 del compuesto de la fórmula (XXVI) o (XXVIp) puede ser un ácido activado (e.g., cloruro de ácido). En ciertas modalidades, el R_5 del compuesto de la fórmula (XXVI) o (XXVIp) puede ser un éster activado tal como p-nitrofenil éster, pentafluorofenil éster, pentafluoroetil éster, trifluoroetil éster, tricloroetil éster, tioéster, etc.

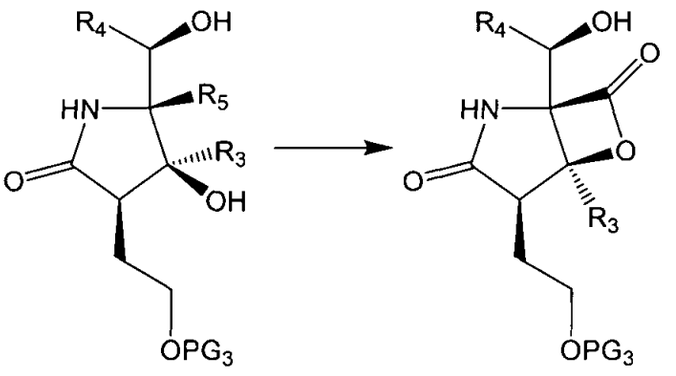
En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula

(XXVIII) puede sintetizarse llevando a cabo una reacción de lactonización en un compuesto de la fórmula (XXVI) con la salvedad de que si los compuestos de las fórmulas (XXVIII) y (XXVI) tienen las mismas estructuras y estereoquímica que los compuestos de las fórmulas (XXVIII-1A) y (XXVI-1A), entonces el R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno. En otras modalidades, la reacción de lactonización incluye la salvedad adicional de que R_6 no puede ser metilo o t-butilo, cuando los compuestos de las fórmulas (XXVIII) y (XXVI) tienen las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXVIII-1A) y (XXVI-1A). En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XXVIII) puede tener la estructura mostrada en la presente con la salvedad de que si R_4 es 2-ciclohexenilo y R_3 es metilo, entonces PG_3 no puede ser $-C(=O)CH_2CH_3$ y/o mesilato. En una modalidad, si el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XXVIII-A) y si R_4 es 2-ciclohexenilo y R_3 es metilo, entonces PG_3 no puede ser $-C(=O)CH_2CH_3$ y/o mesilato.

Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XXVI) y (XXVIII) pueden tener las estructuras y estereoquímica mostradas abajo:

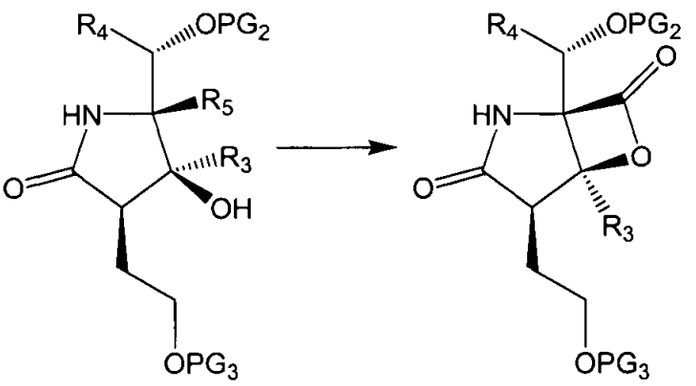


(XXVI-A) (XXVIII-A)

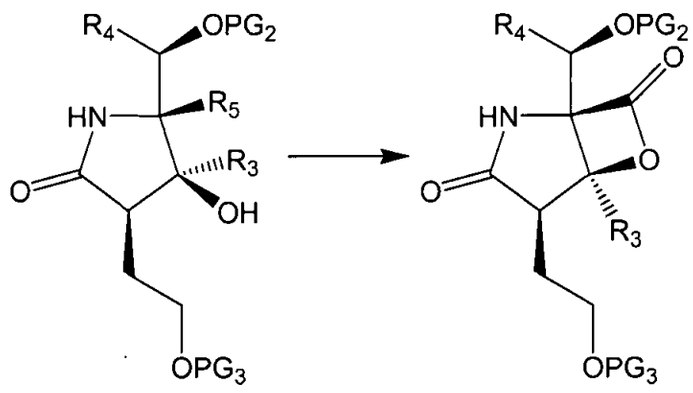


(XXVI-B) (XXVIII-B)

Otras estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXVIp) y (XXVIIIp) son como sigue:

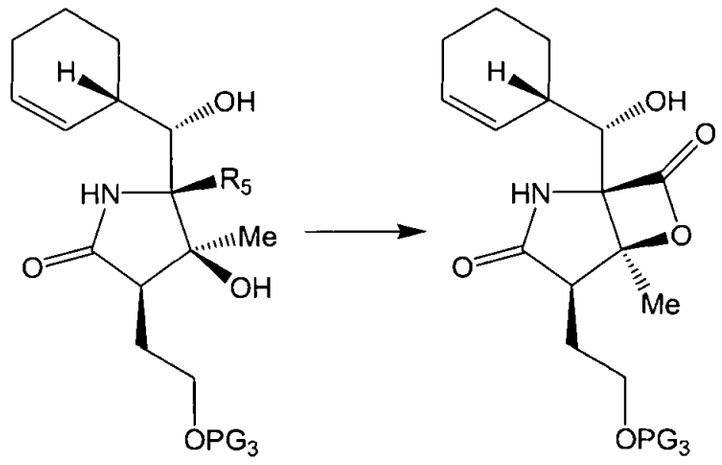


(XXVIp-A) (XXVIIIp-A)

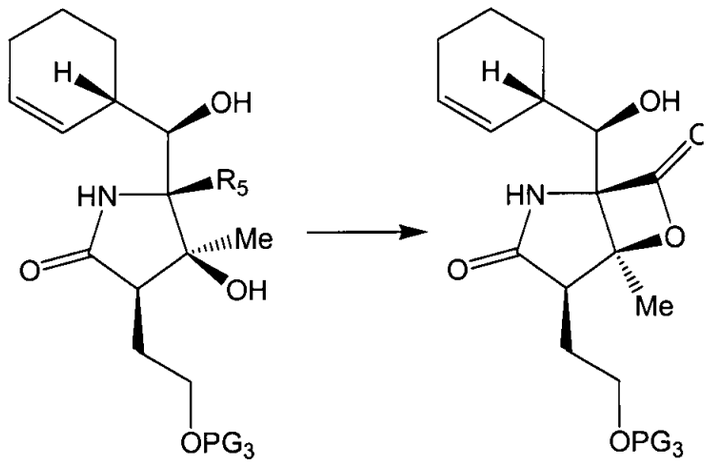


(XXVIp-B) (XXVIIIp-B)

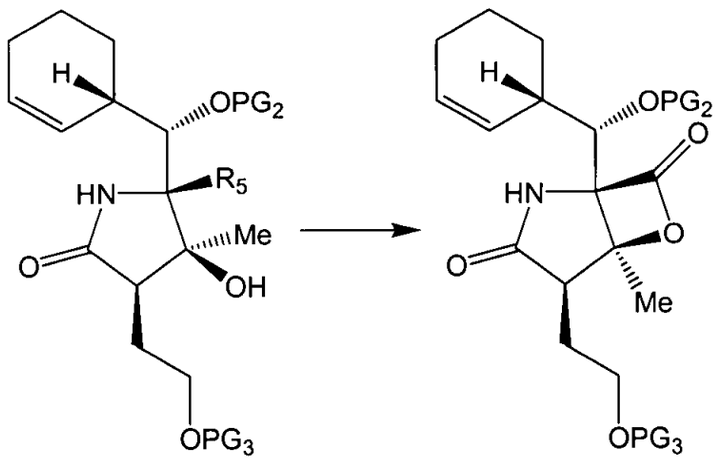
Ejemplos adicionales de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXVI), (XXVIp), (XXVIII) y (XXVIIIp) se muestran abajo:



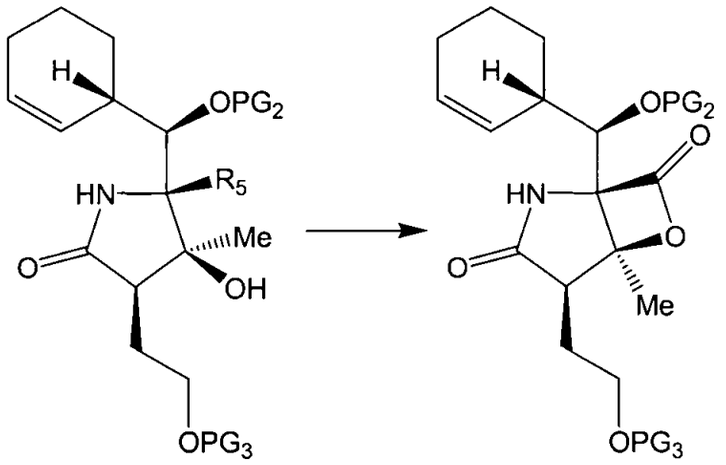
(XXVI-1A) (XXVIII-1A)



(XXVI-1B) (XXVIII-1B



(XXVIp-1A) (XXVIIIp-1A)

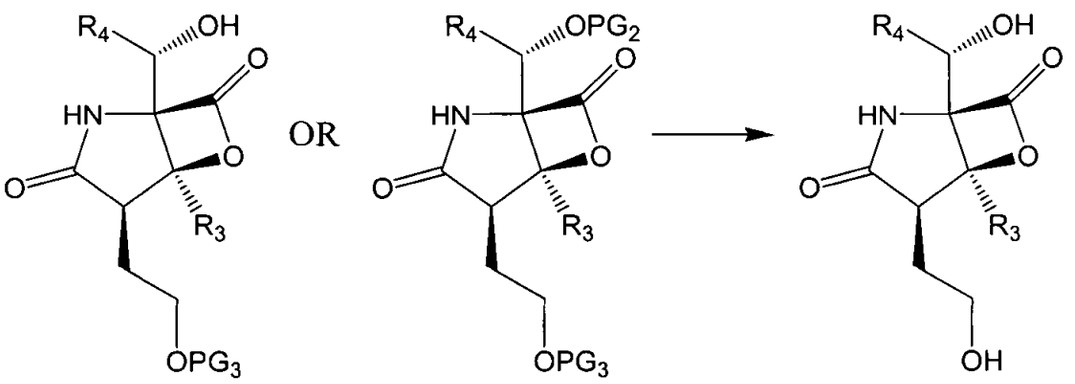


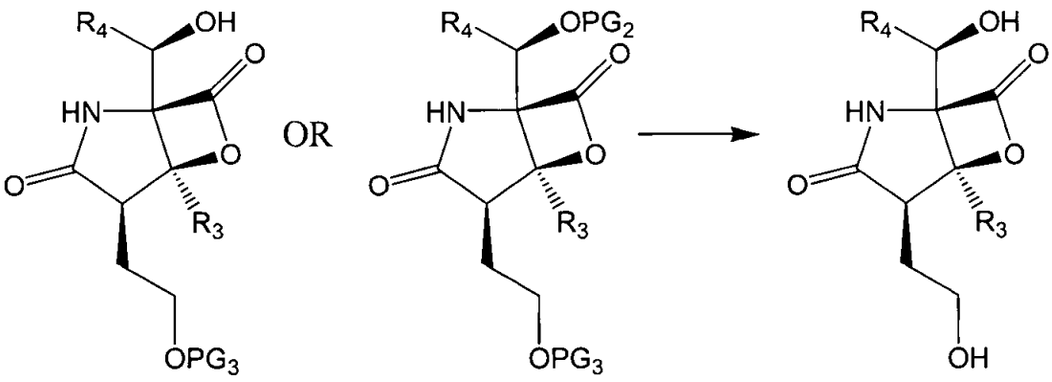
(XXVIp-1B) (XXVIIIp-1B)

En una etapa final mostrada en el Esquema 7-3, 7-4 y 7-5, cualquier residuo del grupo de protección puede retirarse de un compuesto de la fórmula (XXVIII) y/o (XXVIIIp) para formar un compuesto de la fórmula (XV), respectivamente. En algunas modalidades, R_3 y R_4 (y PG_2, si es relevante) de los compuestos (XXVIII), (XXVIIIp) y (XV), pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de las fórmulas (XXVI) o (XXVIp), y PG_3 puede ser un residuo del grupo de protección. En otra modalidad, los grupos de protección PG_2 y PG_3 pueden retirarse de un compuesto de la fórmula (XXVIIIp) de una manera por etapas, para formar un compuesto de la fórmula (XV); los grupos de protección pueden retirarse en cualquier orden. Aún en otra modalidad, los grupos de protección PG_2 y PG_3 se retiran simultáneamente a partir de un compuesto de la fórmula (XXVIIIp) para formar un

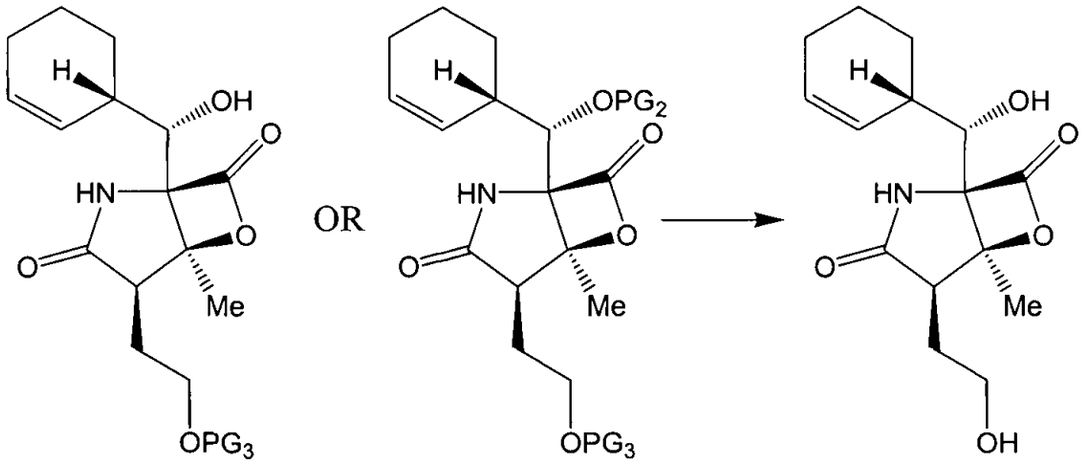
compuesto de la fórmula (XV). En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XV) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XV-A) y R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser 2-ciclohexenilo.

Los compuestos de las fórmulas (XXVIII), (XXVIIIp) y (XV) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

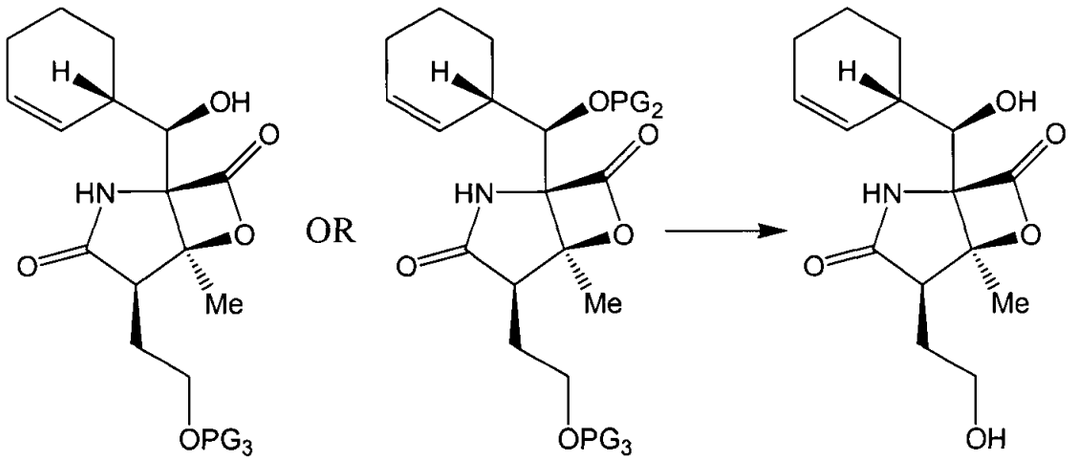




Además, los compuestos de la fórmula (XXVIII), (XXVIIIp) y (XV) pueden tener las estructuras y estereoquímica mostrada abajo:



(XXVIII-1A) (XXVIIIp-1A) (XV-1A)

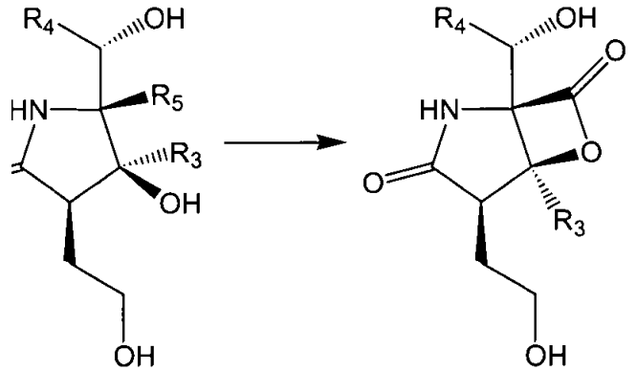


(XXVIII-1B) (XXVIIIp-1B) (XV-1B)

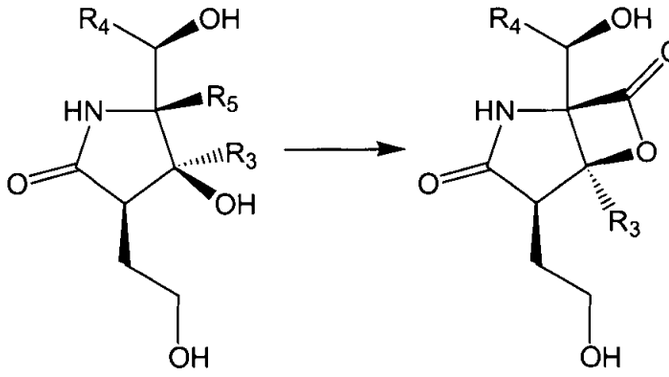
Utilizando una base apropiada, un compuesto de la fórmula (XV) también puede sintetizarse mediante una reacción de lactonización a partir de un compuesto de la fórmula (XXVII), como se muestra en el Esquema 7-5, o una reacción de

lactonización a partir de un compuesto de la fórmula (XXVIIp) seguida por deposición. En algunas modalidades, R_3, R_4 y R_5 (y PG_2, si es relevante) para los compuestos de las fórmulas (XXVII), (XXVIIp) y (XV) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de las fórmulas (XVII) y (XVIIp).

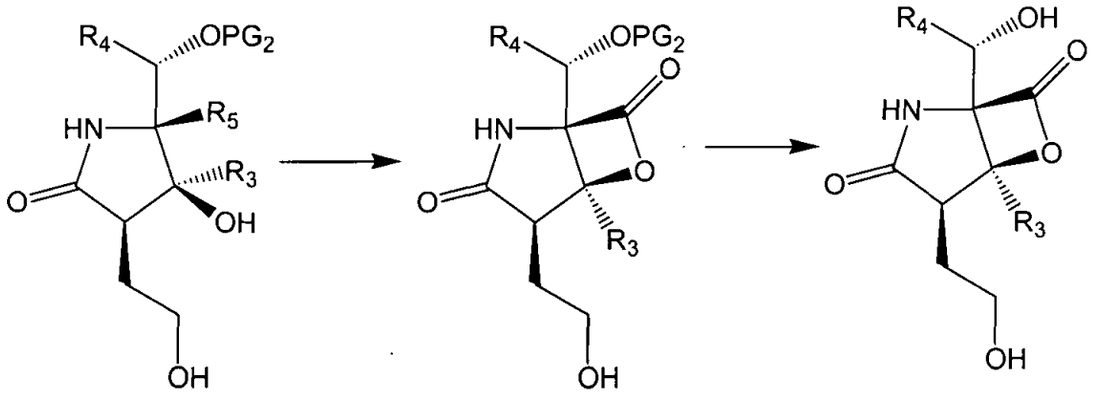
Como un ejemplo, los compuestos de las fórmulas (XXVII), (XXVIIp), (XVp) y (XV), pueden tener las estructuras y estereoquímica mostradas abajo:



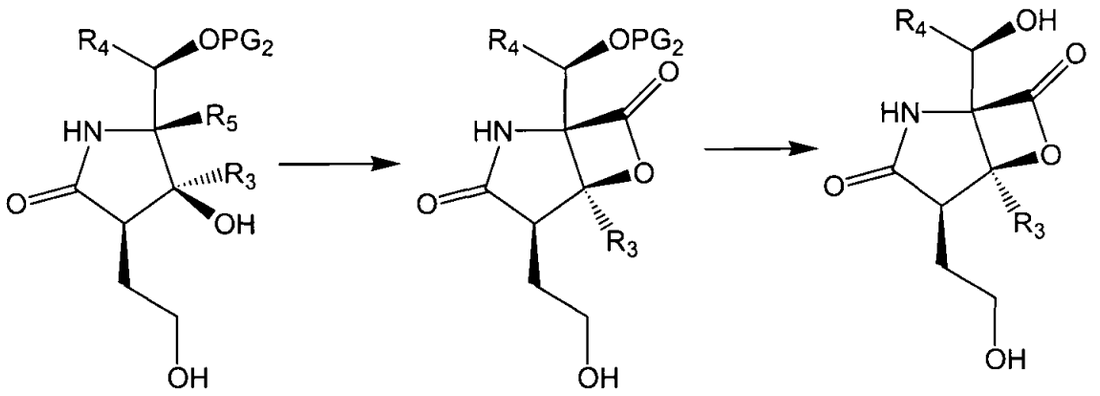
(XXVII-A) (XV-A)



(XXVII-B) (XV-B)



(XXVIIp-A) (XVp-A) (XV-A)



(XXVIIp-B) (XVp-B) (XV-B)

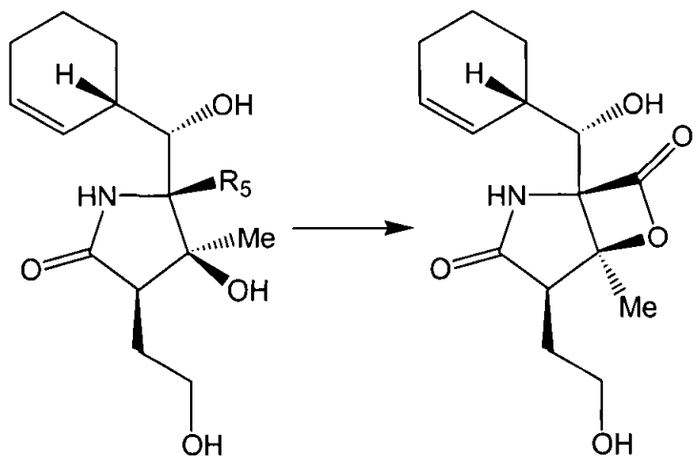
En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XV) puede sintetizarse llevando a cabo una reacción de lactonización sobre un compuesto de la fórmula (XXVII) con la salvedad de que si los compuestos de las fórmulas (XXVII) y (XV) tienen las mismas estructuras y estereoquímica que los compuestos de las fórmulas (XXVII-1A) y /XV-1A), entonces R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno. En otras modalidades, la reacción de lactonización incluye la salvedad adicional de que R_6 no puede ser metilo o t-butilo cuando los compuestos de las fórmulas (XXVII) y (XV) tienen las

estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXVII-1A) u (XV-1A). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XV) puede sintetizarse llevando a cabo una reacción de lactonización sobre un compuesto de la fórmula (XXVII) y/o (XXVII-A) con la salvedad de que si R_5 es $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo, entonces R_4 no puede ser isopropilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XV) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XV-A) y R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser 2-ciclohexenilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XV) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XV-A) y R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser isopropilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XVp) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si R_3 es metilo y R_4 es isopropilo, entonces PG_2 no puede ser DMIPS o TBS. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XVp) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XVp) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XVp-A) y R_3 es metilo y R_4 es

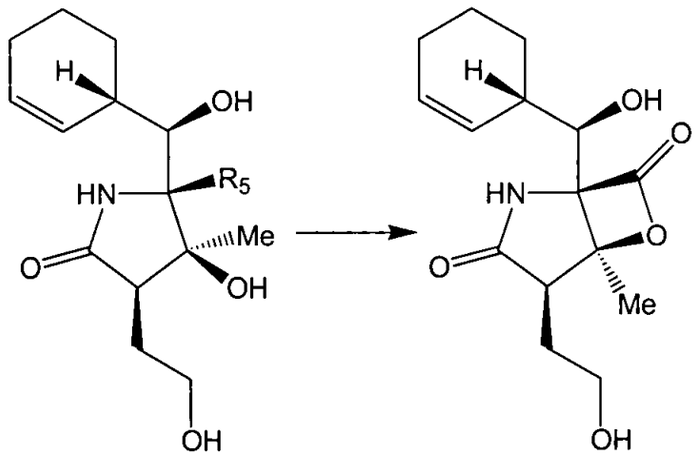
isopropilo, entonces PG_2 no puede ser DMIPS o TBS.

En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XXVII) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XXVII-A), R_3 es metilo y R_5 es $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es metilo, H o t-butilo, entonces R_4 no puede ser 2-ciclohexenilo. En una modalidad, un compuesto de la fórmula (XXVIIp) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si el compuesto de la fórmula (XXVIIp) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XXVIIp-A); R_3 es metilo; R_5 es $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno o metilo; y PG_2 es TBS o DMIPS, entonces R_4 no puede ser isopropilo.

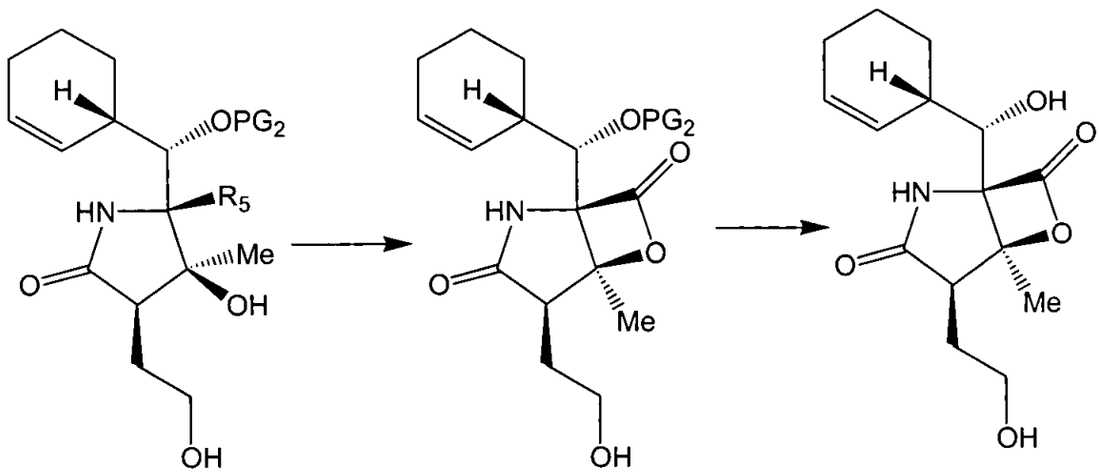
Otras estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXVII), (XXVIIp), (XVp) y (XV) son como sigue:



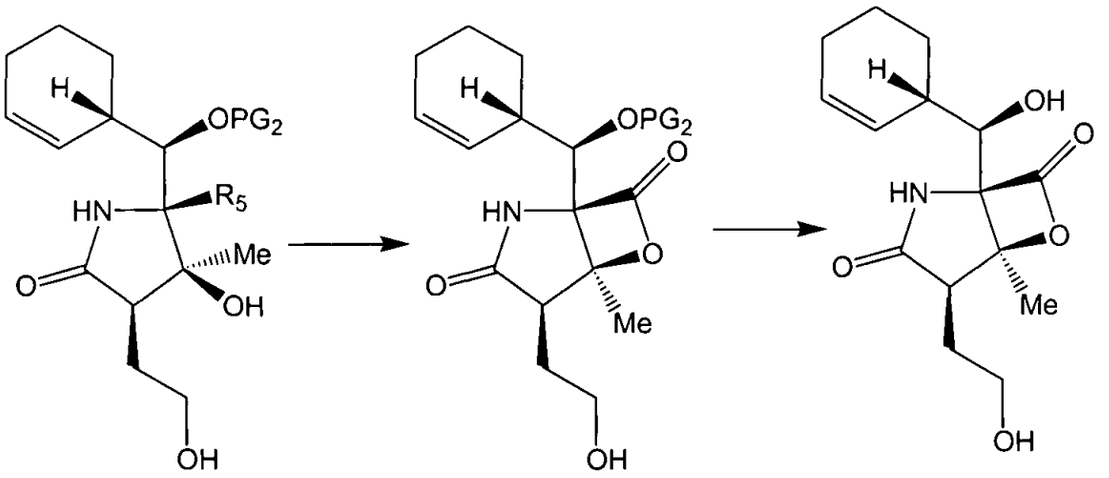
(XXVII-1A) (XV-1A)



(XXVII-1B) (XV-1B)



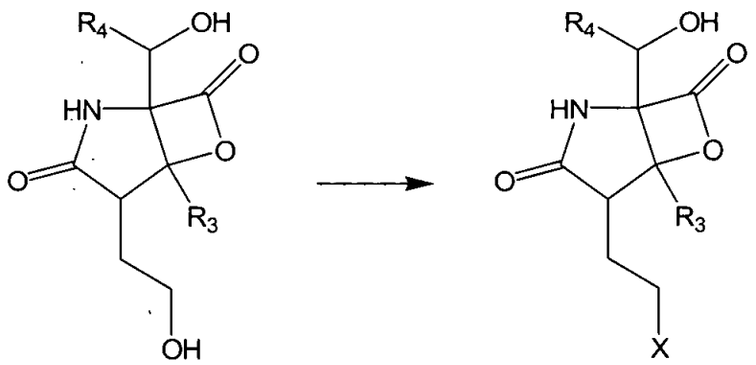
(XXVIIp-1A) (XVp-1A) (XV-1A)



(XXVIIp-1B) (XVp-1B) (XV-

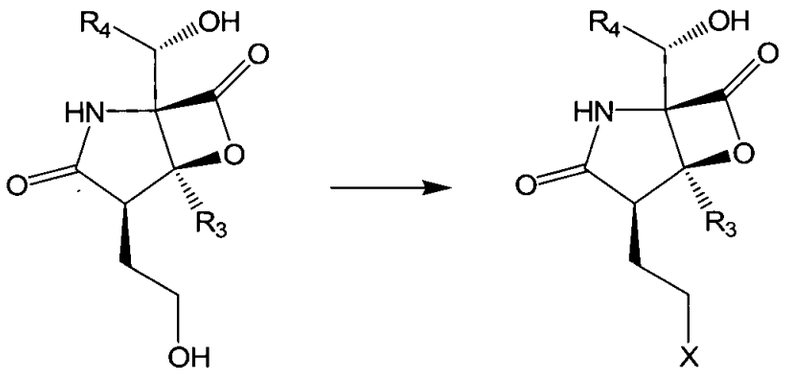
Como se muestra en el Esquema 7-6, un compuesto de la fórmula (XV) puede transformarse además reemplazando el grupo hidroxi primario C-13 del compuesto de la fórmula (XV) para formar un compuesto de la fórmula (XVI), en donde R_3 y R_4 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (X) y X puede ser un halógeno (e.g., F, Cl, Br y I). Si se desea o es necesario, R_4, en algunas modalidades, puede encontrarse protegido y/o desprotegido una o varias veces en cualquiera de las etapas sintéticas descritas en la presente.

Esquema 7-6

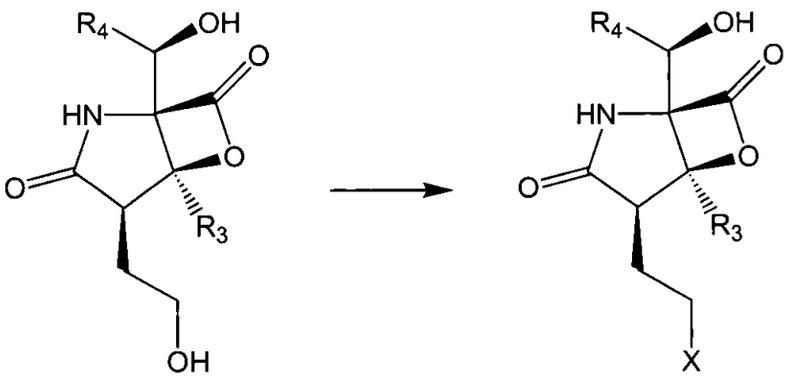


(XV) (XVI)

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

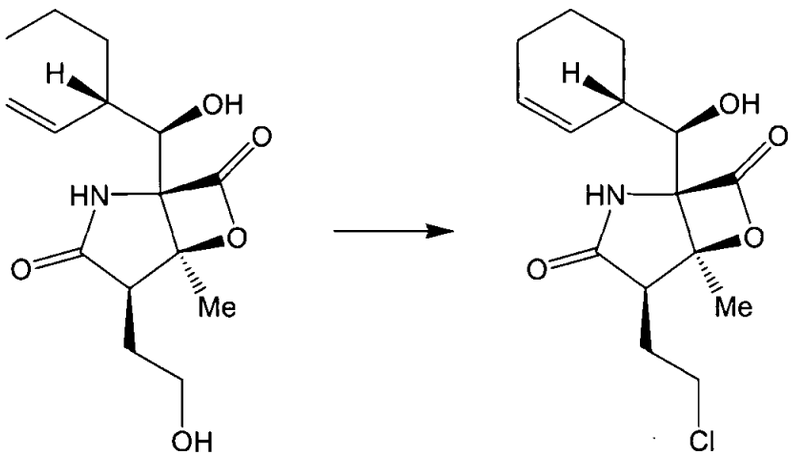


(XV-A) (XVI-A)



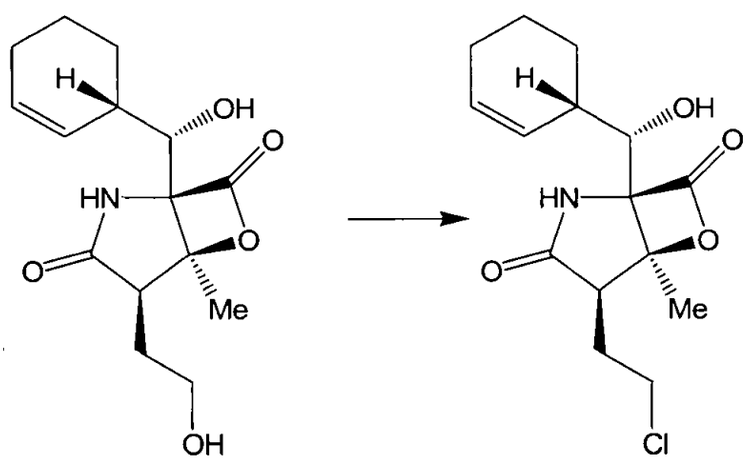
(XV-B) (XVI-B)

Ejemplos adicionales de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de la fórmula (XV) y (XVI), se muestran abajo:



(XV-1B) (XVI-1B)

En una modalidad, la salinosporamida A puede sintetizarse clorando un compuesto de la fórmula (XV), en donde R_4 es 2-ciclohexenilo y R_3 es metilo.

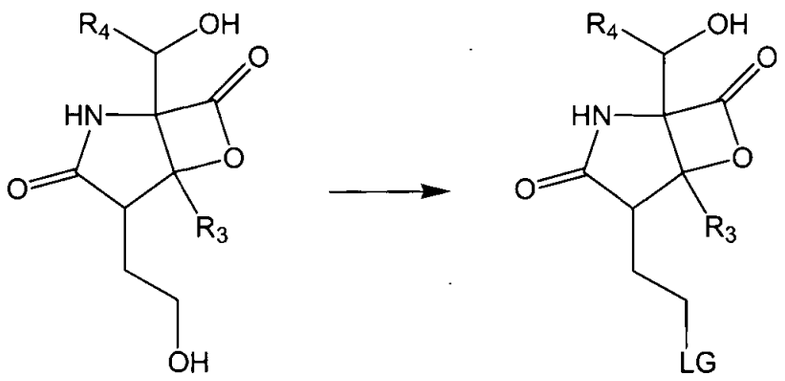


(XV-1A) (XVI-1A)

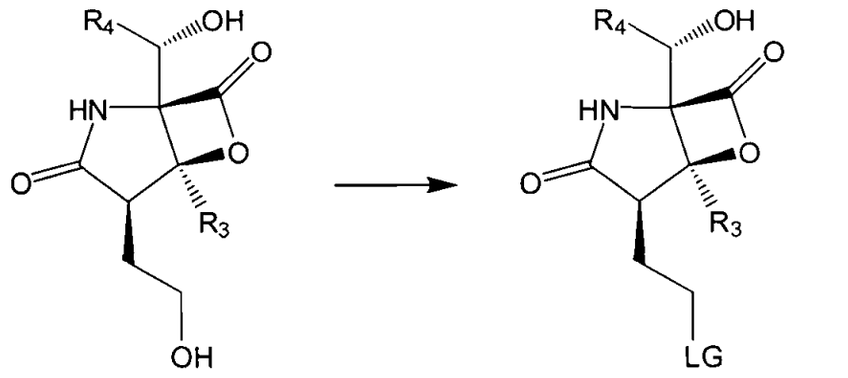
En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XVI) puede prepararse sustituyendo el grupo hidroxi primario C-13 del compuesto de la fórmula (XV), con la salvedad de que los compuestos de la fórmula (XV) y (XVI) no pueden ser los compuestos de la fórmula (XV-1A) y (XVI-1A). En ciertas modalidades, si el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XVI-A), entonces R_4 no puede ser isopropilo o 2-ciclohexenilo, cuando R_3 es metilo y X es cloro.

En una modalidad, el grupo hidroxi primario C-13 del compuesto de la fórmula (XV) puede convertirse en un grupo de retiro, como se muestra en el Esquema 7-7. Una lista no limitante de grupos de retiro (LG) adecuados incluye grupos de retiro de sulfonato (e.g., tosilato), (Ots), mesilato (Oms), triflato (Otf), tripsilato (Otps), y mesitilato (Omst). En una modalidad, R_3 y R_4 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (X). Si se desea, el hidroxi secundario C-5 puede encontrarse protegido u oxidado antes de convertirse en el grupo hidroxi secundario C-13 del compuesto de la fórmula (XV). Después de haber agregado el grupo de retiro, el centro C-5 puede desprotegerse y/o reducirse a un grupo hidroxi.

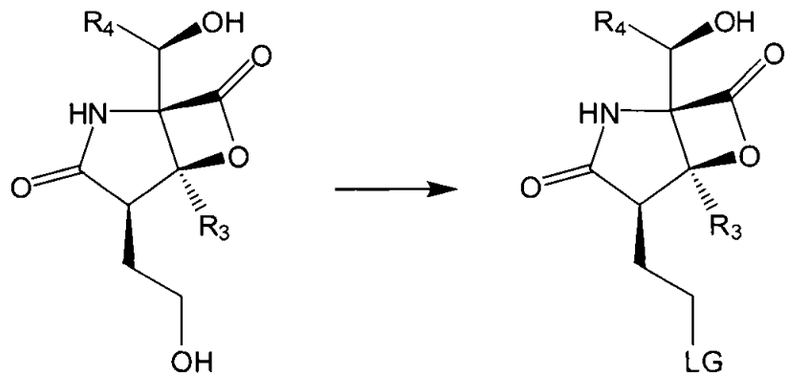
Esquema 7-7



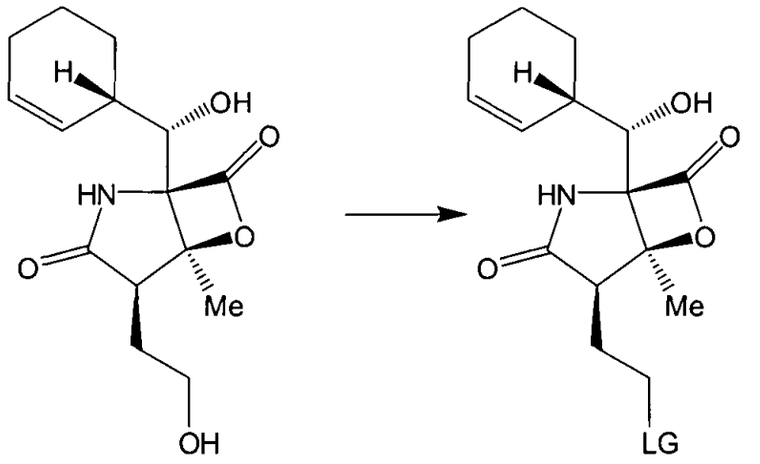
Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XV) y (XXXX) con un grupo de retiro unido al oxígeno C-13, se muestran abajo:



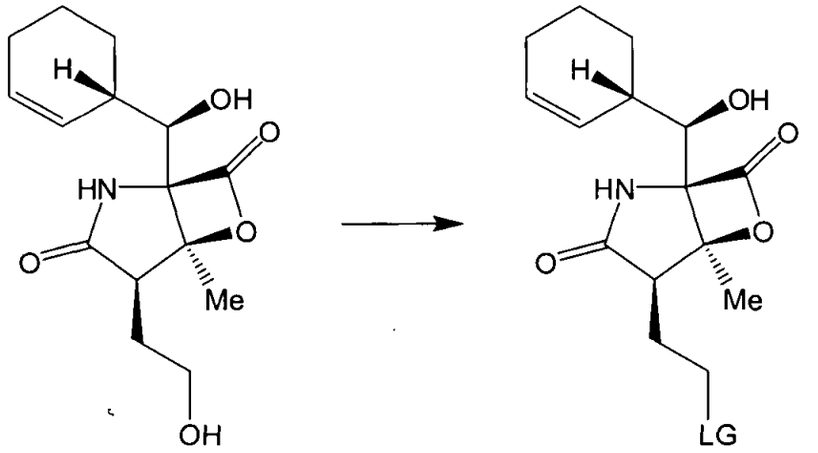
(XV-A) (XXXX-A)



(XV-B) (XXXX-B)



(XV-1A) (XXXX-1A)

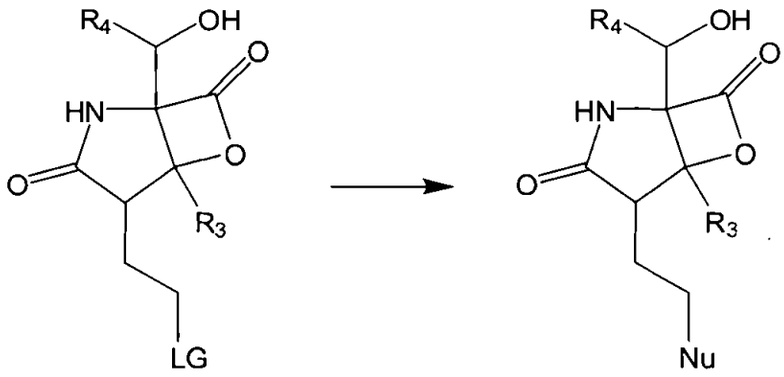


(XV-1B) (XXXX-1B)

El grupo de retiro de los compuestos de la fórmula (XXXX) puede desplazarse con un nucleófilo (Un) utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica, para formar un compuesto de la fórmula (XXXI). Ver Esquema 7-8. En una modalidad, R_3 y R_4 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XXXX). Los nucleófilos adecuados incluyen, pero no se limitan a R_9S^-, CN^-, R_9O^-, anión de haluro, $NR_{9a}R_{9b}^-$, N_3^-, CO_2R_9, R_9OH y R_9SH, en donde R_9, R_{9a}, y

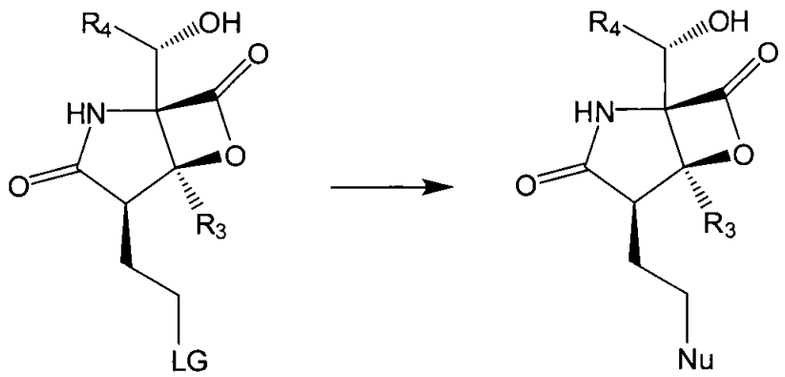
R_{9b} pueden seleccionarse cada uno independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, y alquilo acilo, en donde R_{9a} y R_{9b} pueden tomarse conjuntamente para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido.

Esquema 7-8

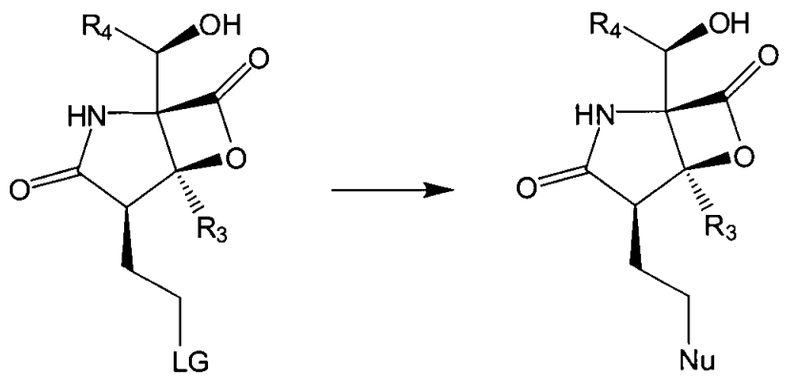


(XXXX) (XXXXI)

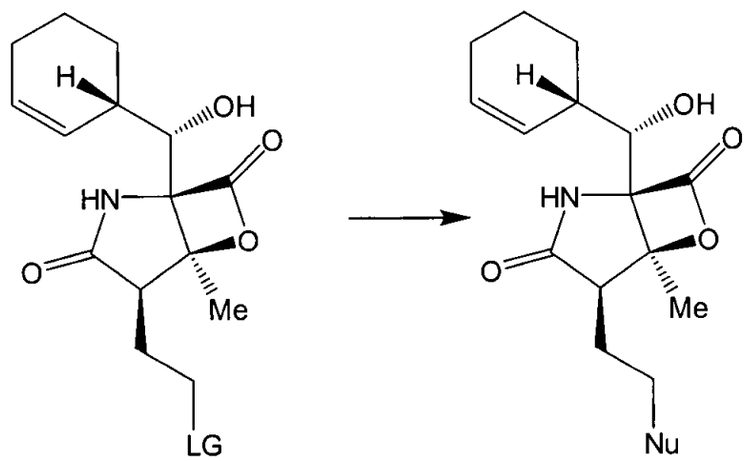
Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXXX) y (XXXXXI), incluyen:



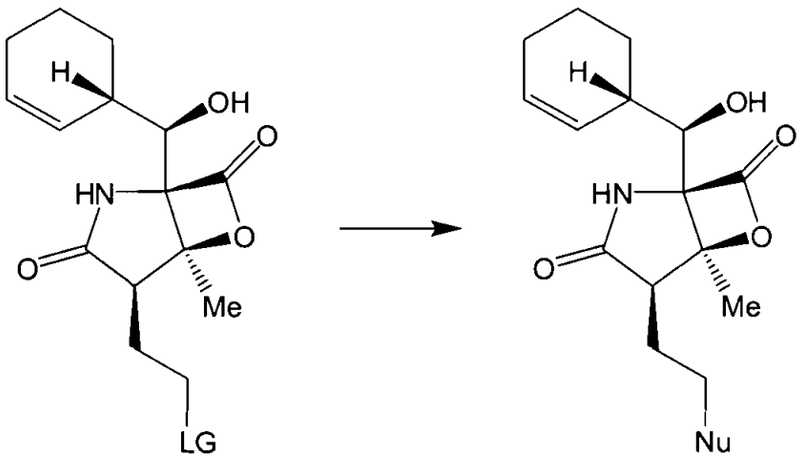
(XXXX-A) (XXXXI-A)



(XXXX-B) (XXXXI-B)



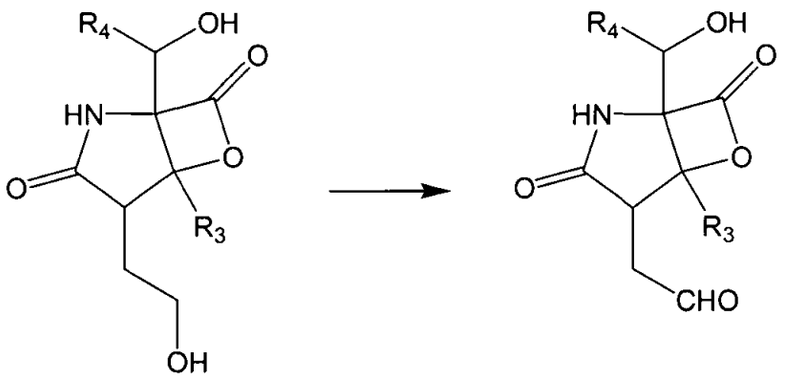
(XXXX-1A) (XXXXI-1A)



(XXXX-1B) (XXXXI-1B)

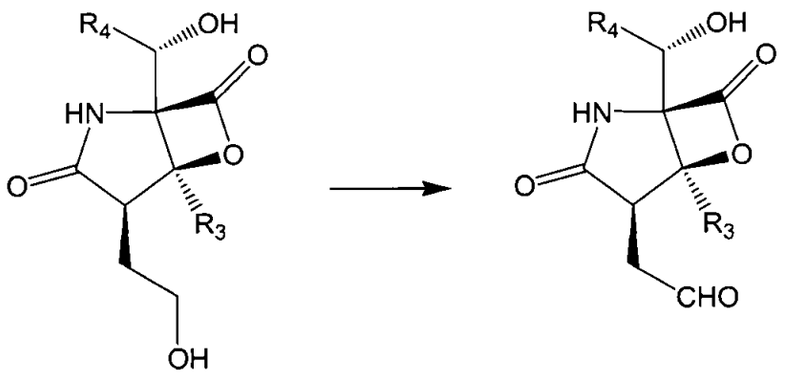
En algunas modalidades, el grupo hidroxi primario C-13 del compuesto de la fórmula (XV) puede oxidarse. Por ejemplo, en una modalidad, el grupo hidroxi primario C-13 puede oxidarse en un aldehído para formar un compuesto de la fórmula (XXX). Ver Esquema 7-9. En una modalidad, R_3 y R_4 de un compuesto de la fórmula (XXX) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XVII). Si se desea, el hidroxi secundario C-5 puede protegerse o permanecer desprotegido durante la oxidación.

Esquema 7-9

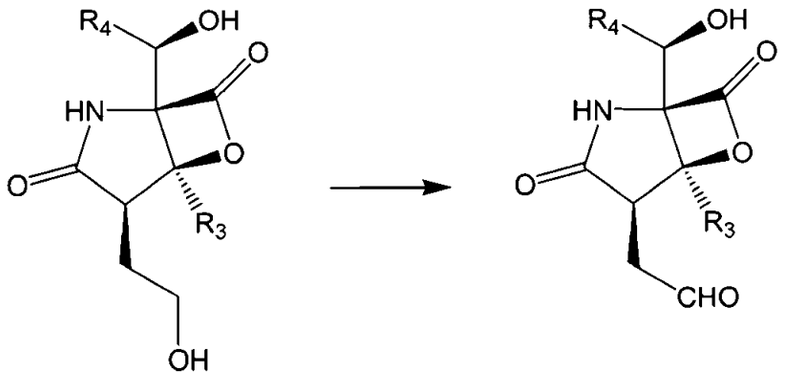


(XV) (XXX)

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XV) y (XXX) se muestran abajo:

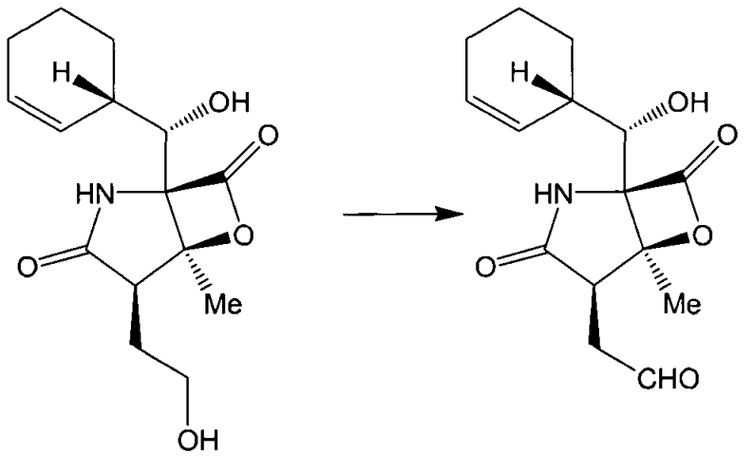


(XV-A) (XXX-A)

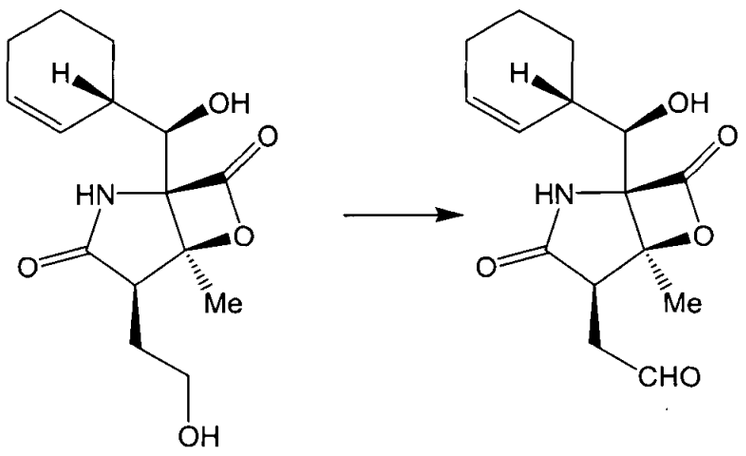


(XV-B) (XXX-B)

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

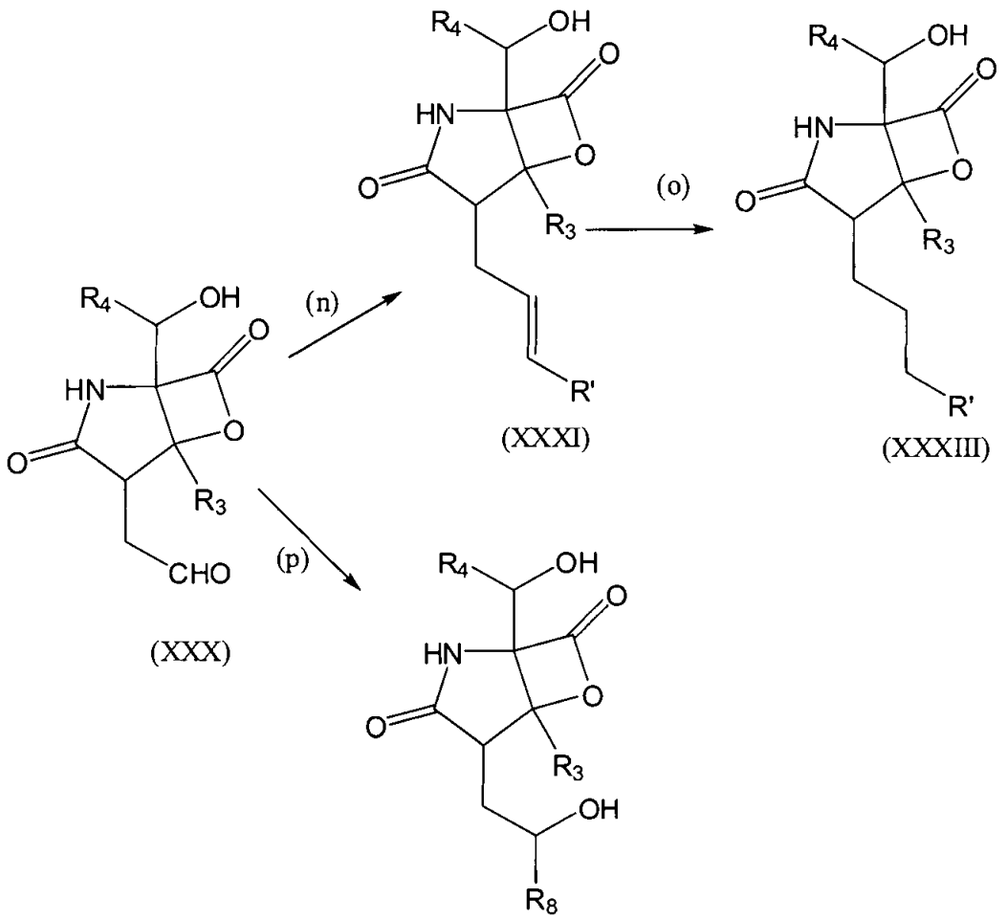


(XV-1A) (XXX-1A)



(XV-1B) (XXX-1B)

Esquema 7-10

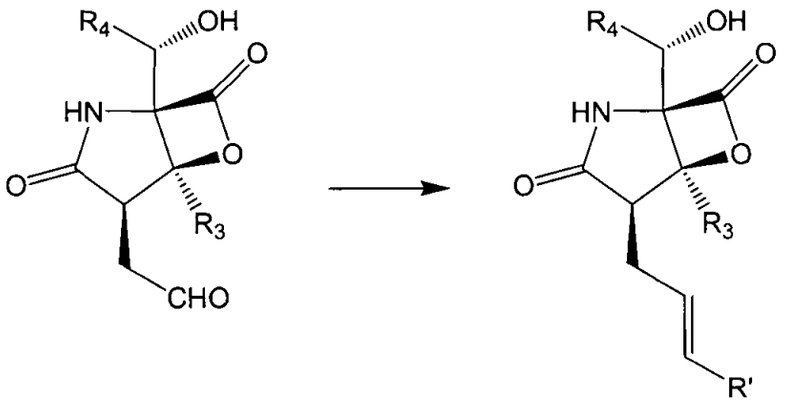


(XXX) (XXXI) (XXXIII) (XXXIV)

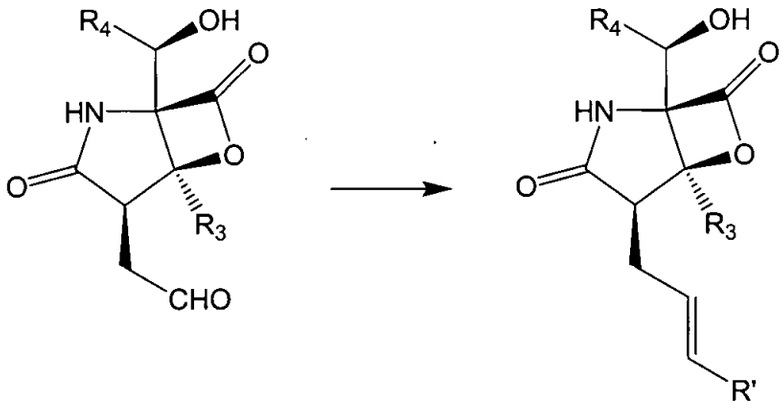
Un compuesto de la fórmula (XXX) puede transformarse además como se muestra en la etapa (n) del Esquema 7-10. En una modalidad, puede utilizarse una reacción Wittig para convertir un compuesto de la fórmula (XXX) en los compuestos de la fórmula (XXXI), en donde R_3 y R_4 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XXX), R' puede ser hidrógeno, halógeno, -

$C(=O)R''$, $-C(=O)OR''$, $-C(=O)N(R'')_2$, $-C(=O)SR''$, $-CN$, $-(CH_2)_nOH$, y $-(CH_2)_nX$; R'' puede ser un hidrógeno o una variante sustituida o no sustituida de los siguientes: alquilo, alquenilo, ariloxi, y arilalcoxi, y cuando más de un R'' se encuentra presente, pueden ser el mismo o diferentes; X puede ser un halógeno; y n puede ser 0, 1, 2, 3 o 4. Las condiciones y reactivos apropiados son conocidos por los expertos en la técnica e incluyen reactivos Wittig tales como iluros de trifenil fosfonio. En una modalidad, n puede ser 0. En otra modalidad, n puede ser 1. Aún en otra modalidad, n puede ser 2. Aún en otra modalidad n puede ser 3. En una modalidad, n puede ser 4.

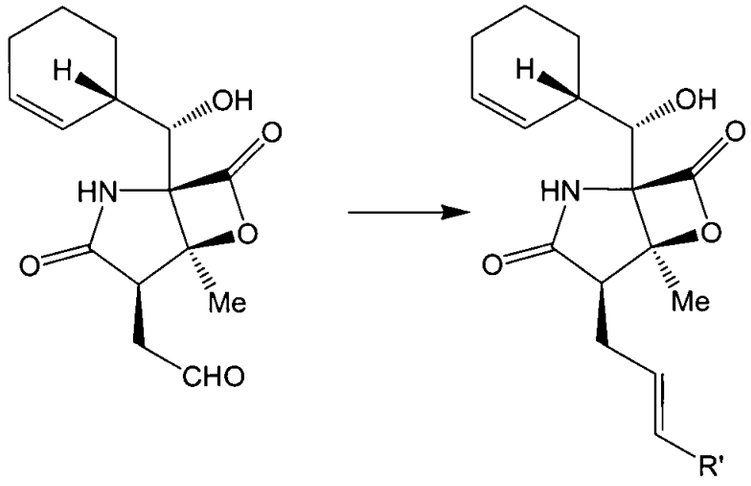
Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXX) y (XXXI) se muestran abajo:



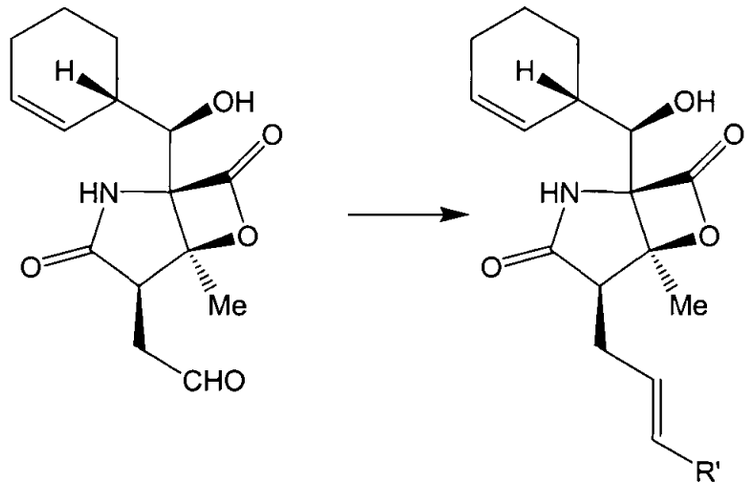
(XXX-A) (XXXI-A)



(XXX-B) (XXXI-B)



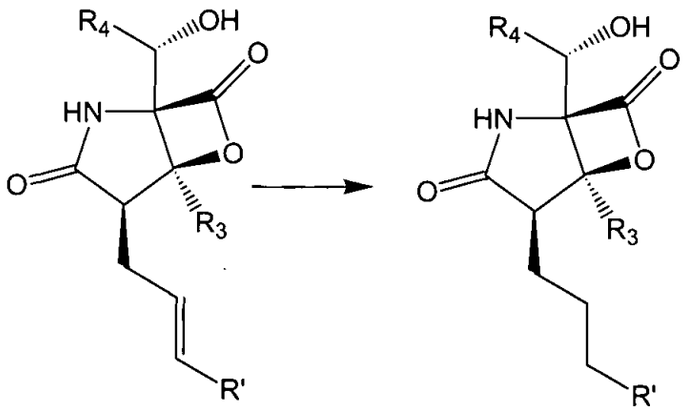
(XXX-1A) (XXXI-1A)



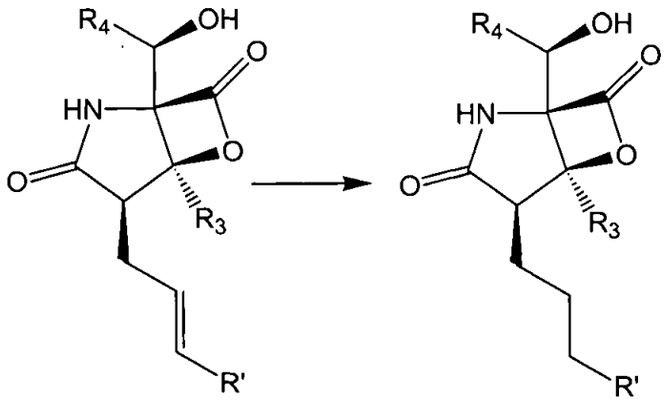
(XXX-1A) (XXXI-1B)

La hidrogenación selectiva del enlace doble de cadena lateral del compuesto de la fórmula (XXXI) puede formar un compuesto de la fórmula (XXXIII), como se muestra en la etapa (o) del Esquema 7-10. En una modalidad, R_3, R_4 y R' de un compuesto de la fórmula (XXXIII) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XXXI). En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XXXIII) puede tener la estructura mostrada en la presente, con la salvedad de que si R_3 es metilo y R' es hidrógeno o cloro, entonces R_4 no puede ser isopropilo, ciclohexilo o fenilo.

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (XXXI) y (XXXIII) se muestran abajo:

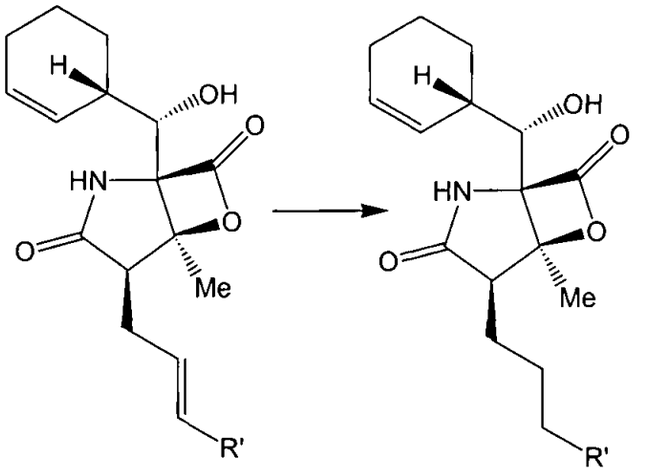


(XXXI-A) (XXXIII-A)

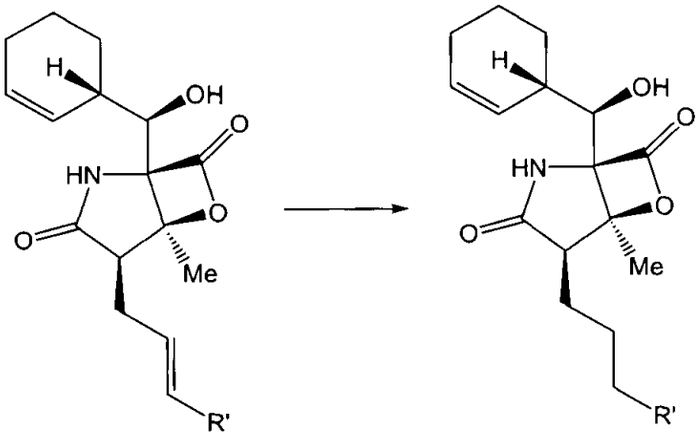


(XXXI-B) (XXXIII-B)

En ciertas modalidades, los compuestos de las fórmulas (XXXI) y (XXXIII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

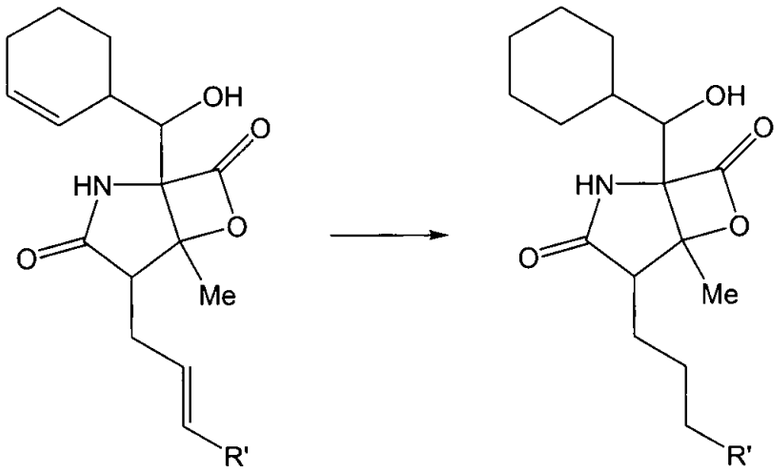


(XXXI-1A) (XXXIII-1A)

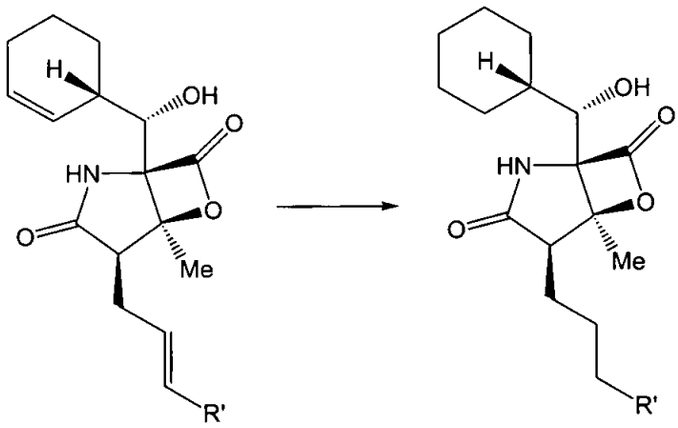


(XXXI-1B) (XXXIII-1B)

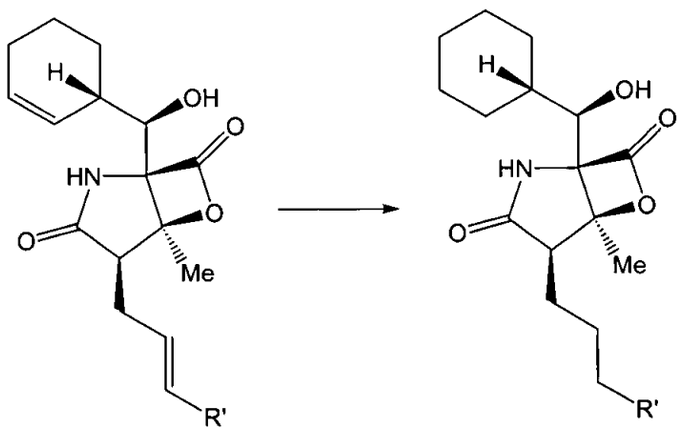
En otra modalidad, la reducción no selectiva del compuesto de la fórmula (XXX1-A) o (XXX1-B) puede utilizarse para obtener los compuestos de las fórmulas (XXXII), respectivamente. En algunas modalidades, un compuesto de la fórmula (XXXII) puede tener la estructura mostrada en la presente con la salvedad de que R' no puede ser hidrógeno o cloro.



(XXX1) (XXXII)



(XXX1-A) (XXXII-A)

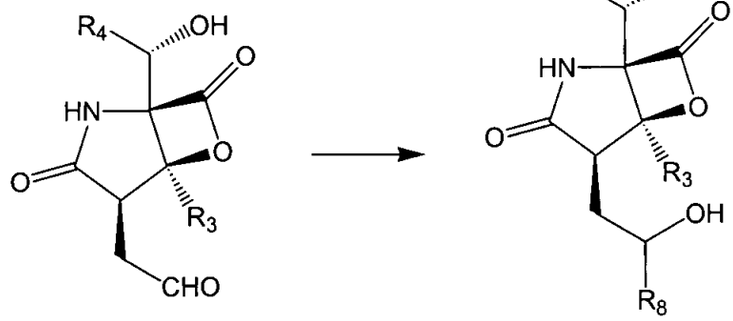


(XXX1-B) (XXXII-1B)

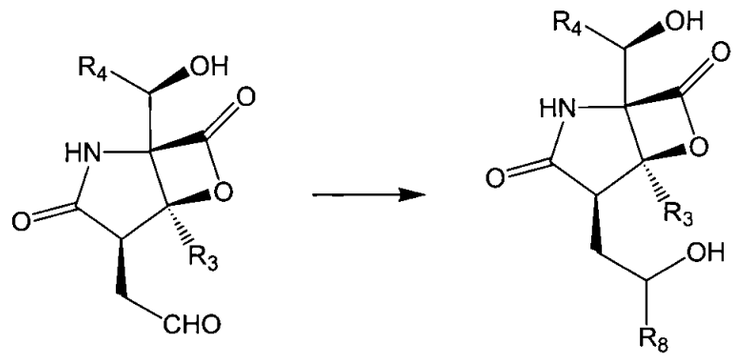
Un compuesto de la fórmula (XXX) también puede utilizarse para formar un compuesto de la fórmula (XXXIV) utilizando un reactivo organometálico como se muestra en la etapa (p) del Esquema 7-10. Los reactivos organometálicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, compuestos de organolitio, compuestos de organoestaño, compuestos de organocupratos, organozinc, y compuestos de organopaladio, carbonilos metálicos, metalocenos, complejos de carbina, y organometaloides (e.g., organoboranos y organosilanos). En algunas modalidades, el residuo organometálico puede seleccionarse del grupo que consiste de R_8-MgR_7, R_8ZnR_7, R_8Li, $(R_8)_p$-B$(R_7)_{3-p}$ y $(R_8)_q$-Sn$(R_7)_{4-q}$, en donde R_7 puede seleccionarse del grupo que consiste de halógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, isopinocamfeílo, hidroxi, alcoxi y carbonilalcoxi, en donde, si más de un R_7 se encuentra presente, los grupos R_7 opcionalmente pueden enlazarse entre sí para formar un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido (e.g., 9-BBN), de cicloalquenilo opcionalmente sustituido, de heteroalquilo opcionalmente sustituido o de heteroalquenilo opcionalmente sustituido; p puede ser un entero de 1 a 3; y q puede ser un entero de 1 a 4 y R_8 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo. En una

modalidad, el residuo organometálico es $(R_8)_p$-$B(R_7)_{3-p}$. En ciertas modalidades el residuo organometálico es $(R_8)_p$-$B(R_7)_{3-p}$ en donde R_8 es $-(CH_2)_aOH$. En algunas modalidades, el residuo organometálico es $(R_8)_p$-$B(R_7)_{3-p}$ en donde R_8 es $-(CH_2)_aOH$, p es 1 y los dos grupos R_7 se toman conjuntamente para formar un cicloalquilo opcionalmente sustituido. En otra modalidad, el residuo organometálico es R_8-MgR_7. En ciertas modalidades, el residuo organometálico es R_8-MgR_7 en donde R_8 es $-(CH_2)_aOH$. En algunas modalidades, el residuo organometálico es R_8-MgR_7, en donde R_8 es $-(CH_2)_aOH$ y R_7 es un halógeno (e.g., cloro). En algunas modalidades, R_3 y R_4 de un compuesto de la fórmula (XXXIV) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XXXVI). En una modalidad, a puede ser 1. En otra modalidad, a puede ser 2. Aún en otra modalidad, a puede ser 3. Aún en otra modalidad, a puede ser 4. En una modalidad, a puede ser 5. En una modalidad, a puede ser 6. Aún en otra modalidad, a puede ser $\geq$ 7.

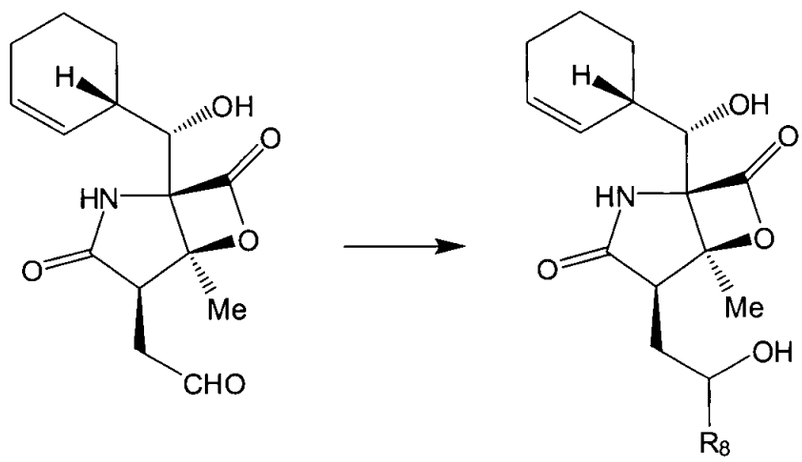
Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXX) y (XXXIV) se muestran abajo:



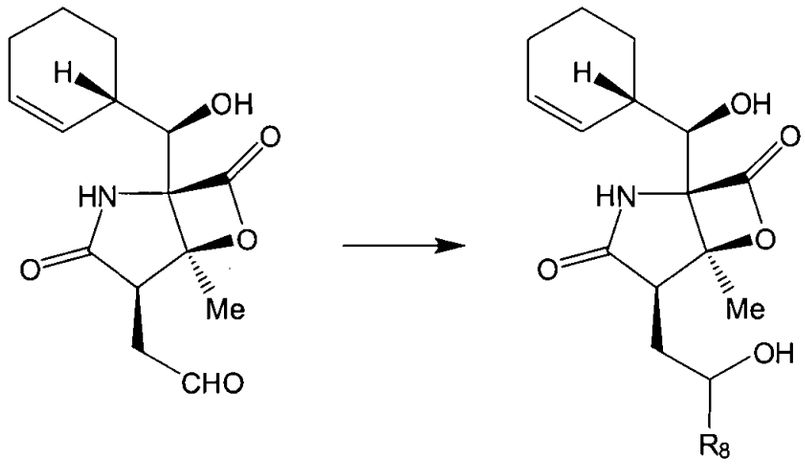
(XXX-A) (XXXIV-A)



(XXX-B) (XXXIV-B)

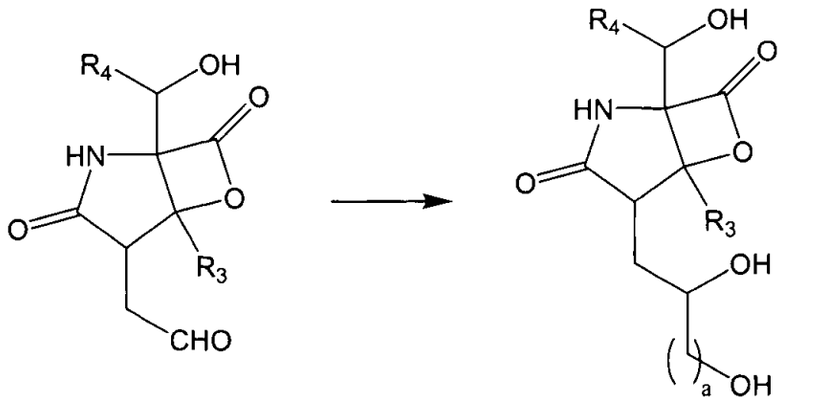


(XXX-1A) (XXXIV-1A)

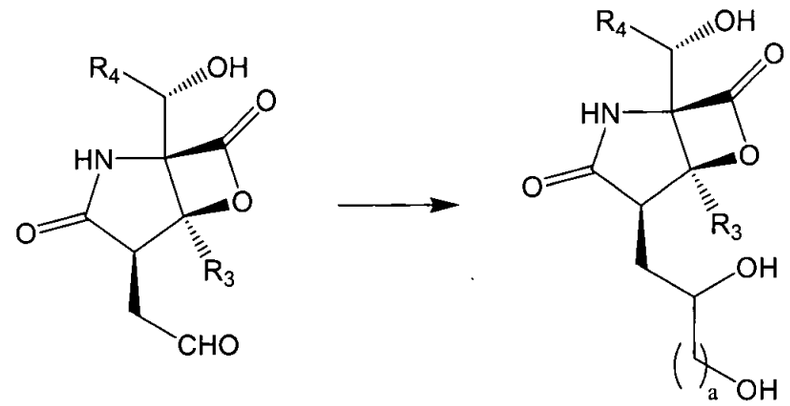


(XXX-1B) (XXXIV-1B)

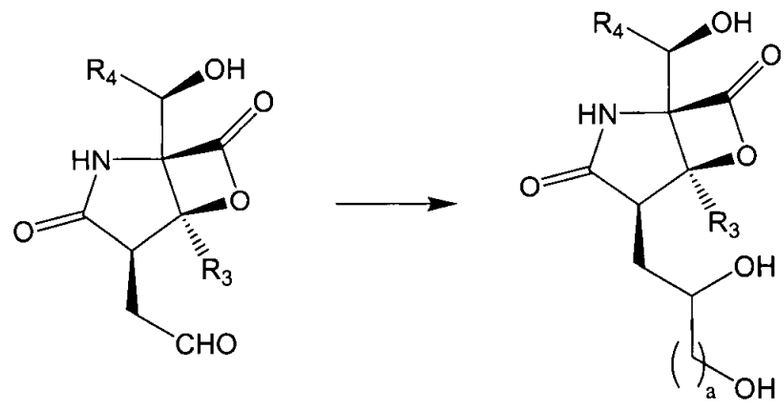
En ciertas modalidades, R_8 puede ser $-(CH_2)_aOH$, en donde a puede seleccionarse del grupo que consiste de 1, 2, 3, 4, 6 o 7. Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de la fórmula (XXXIV-1B), cuando R_8 es $-(CH_2)_aOH$ se muestran abajo:



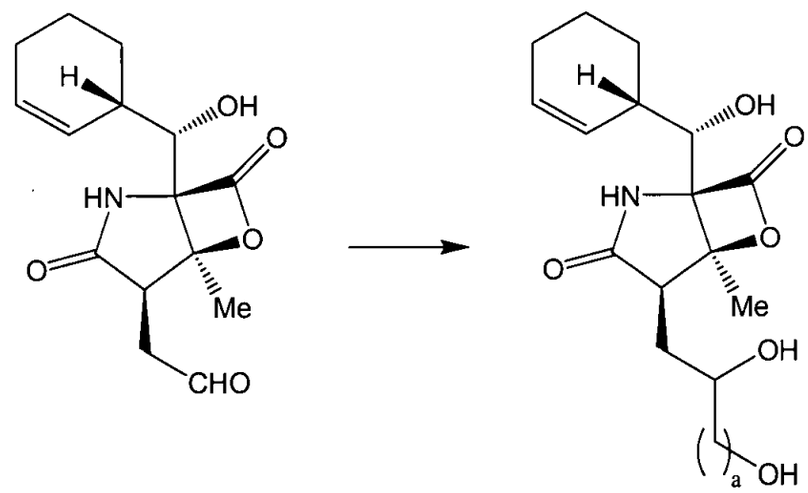
(XXX) (XXXXII)



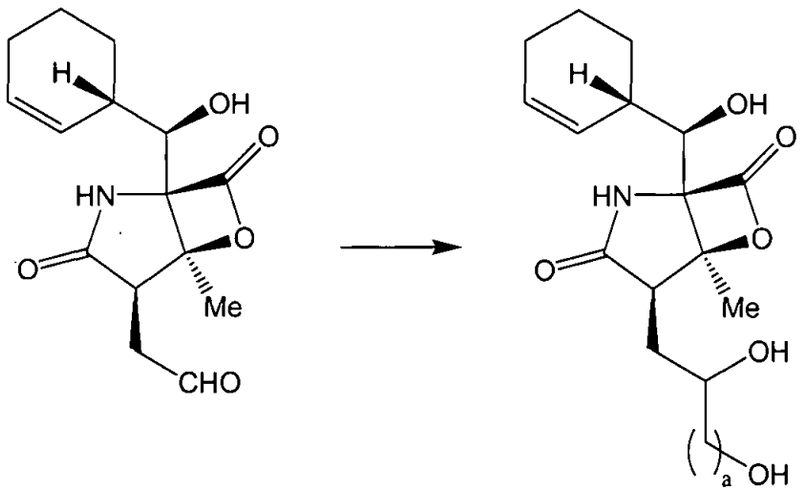
(XXX-A) (XXXXII-A)



(XXX-B) (XXXXII-B)



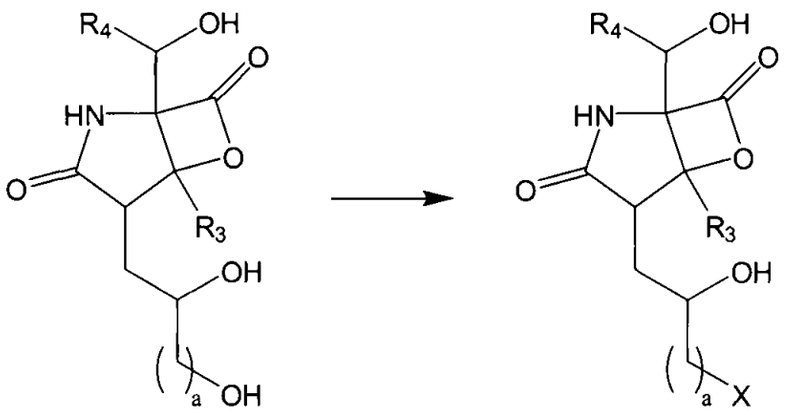
(XXX-1A) (XXXXII-1A)



(XXX-1B) (XXXXII-1B)

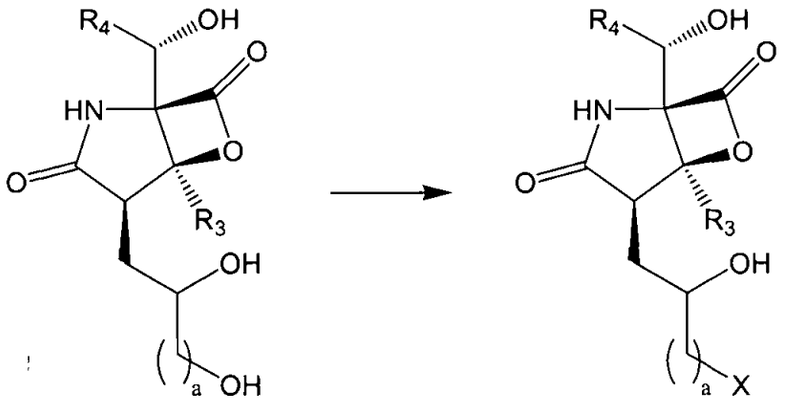
Cuando R_8 es $-(CH_2)_aOH$, un compuesto de la fórmula (XXXIV) puede halogenarse para formar un compuesto de la fórmula (XXXV), en donde X es halógeno (e.g., F, Cl, Br y I), como se muestra en el Esquema 7-11. En algunas modalidades, R_3 y R_4 de un compuesto de la fórmula (XXXV) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XXXVI). En una modalidad, a puede ser 1. En otra modalidad, a puede ser 2. Aún en otra modalidad, a puede ser 3. Aún en otra modalidad, a puede ser 4. En una modalidad, a puede ser 5. En otra modalidad, a puede ser 6. Aún en otra modalidad, a puede ser 6. Aún en otra modalidad, a puede ser $\geq$ 7.

Esquema 7-11

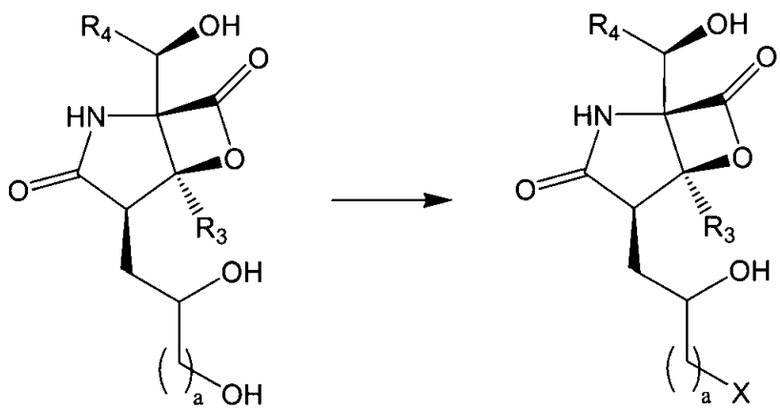


(XXXXII) (XXXV)

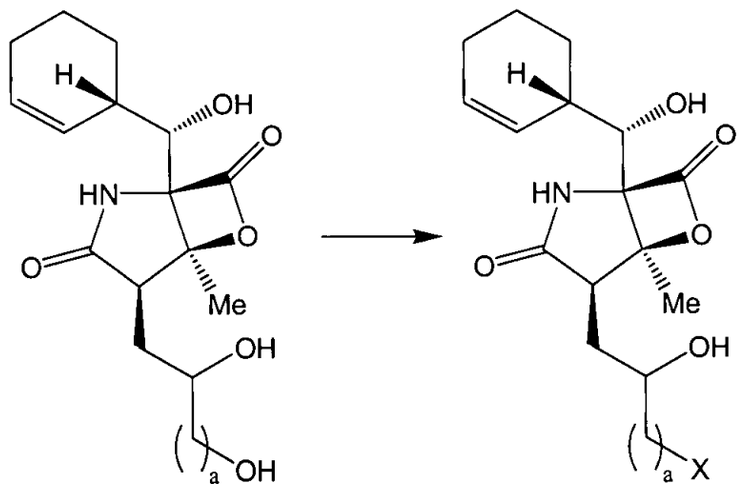
Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXXXII) y (XXXV) se muestran abajo:



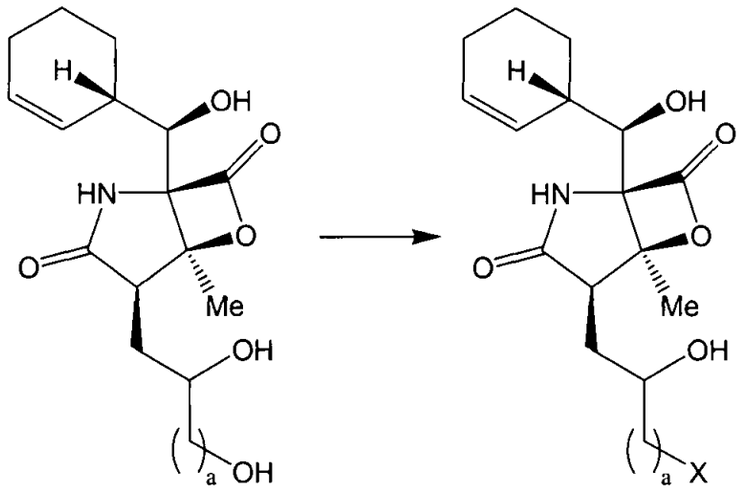
(XXXXII-A) (XXXV-A)



(XXXXII-B) (XXXV-B)

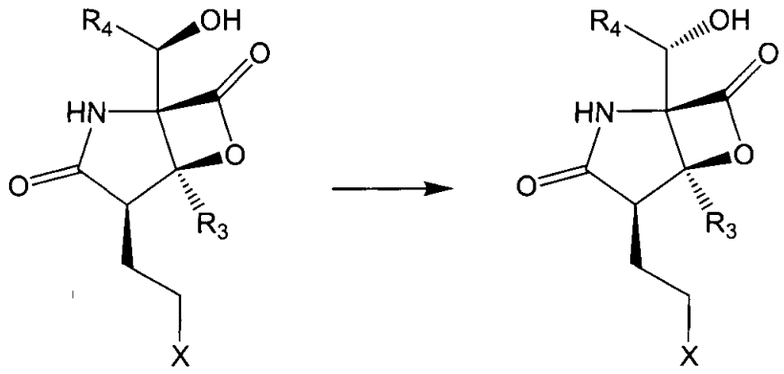


(XXXXII-1A) (XXXV-1A)



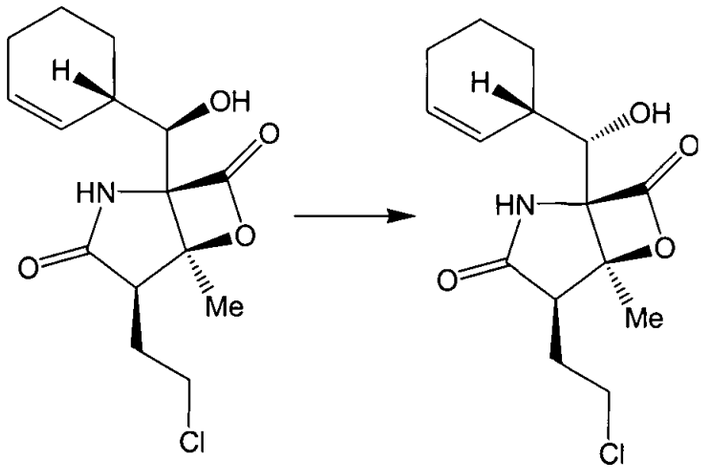
(XXXXII-1B) (XXXV-1B)

La estereoquímica del grupo hidroxi secundario del compuesto de la fórmula (XVI-B) puede invertirse (e.g., mediante una transformación Mitsunobu) para formar un compuesto de la fórmula (XVI-A).



(XVI-B) (XVI-A)

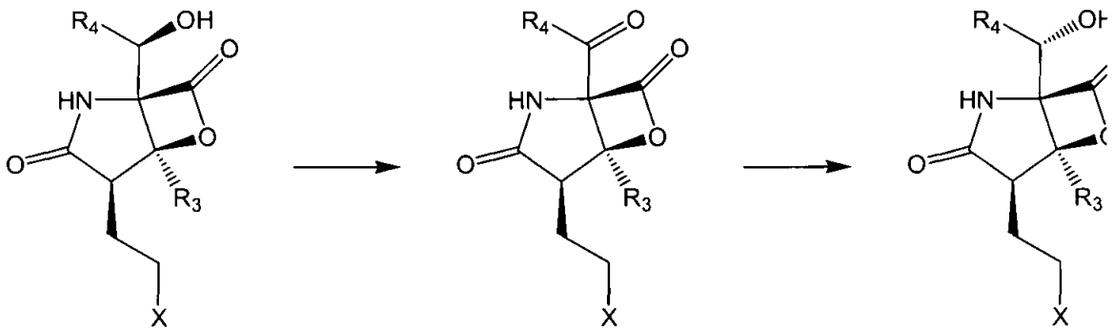
En una modalidad, la salinosporamida A puede sintetizarse a partir de un compuesto con la estructura y estereoquímica de la fórmula (XVI-1B) como se muestra abajo:



(XVI-1B) (XVI-1A)

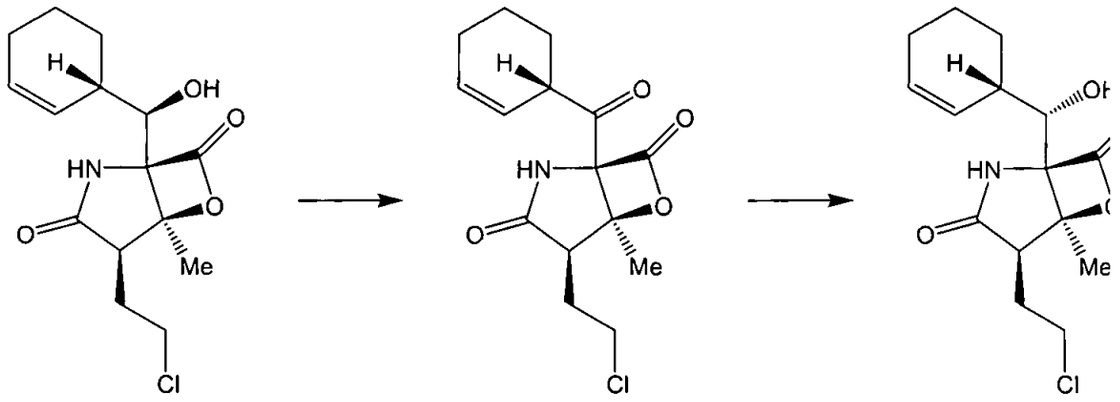
Alternativamente, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse mediante un proceso multietapas, por ejemplo, oxidando el hidroxi secundario a una cetona y después reduciendo la cetona en un hidroxi secundario de estereoquímica opuesta. En un método, el compuesto de la fórmula (XVI-B) puede oxidarse con un agente oxidante adecuado (e.g., periodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivos de oxidación Swern, PCC o PDC) para formar el compuesto de la fórmula (XXII). En algunas modalidades del compuesto de la fórmula (XXII), R_4 no puede ser ciclohexenilo sustituido o no sustituido, ciclohexa-1,3-dienilo no sustituido, ciclohexa-1,3-dienilo sustituido con TMSO, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con TMSO, cuando R_3 es metilo y X es halógeno. En una modalidad, si el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura y estereoquímica del compuesto de la fórmula (XXII-A), entonces R_4 no puede ser

ciclohexenilo sustituido o no sustituido, ciclohexa-1,3-dienilo no sustituido, ciclohexa-1,3-dienilo sustituido con TMSO, fenilo no sustituido, fenilo sustituido con TMSO, cuando R_3 es metilo y X es halógeno. El compuesto de la fórmula (XXII) puede reducirse entonces en un compuesto de la fórmula (XVI-A) utilizando un reactivo químico adecuado tal como borohidruro de sodio. En algunas modalidades, la reducción puede lograrse mediante una transformación enzimática selectiva. En ciertas modalidades, la enzima de reducción es una cetorreductasa tal como KRED-EXP-CIA y/o KRED-EXP-BIY.



(XVI-B) (XXII) (XVI-A)

En otra modalidad, la salinosporamida A puede sintetizarse a partir de un compuesto con la estructura y estereoquímica de la fórmula (XVI-1B) como sigue:



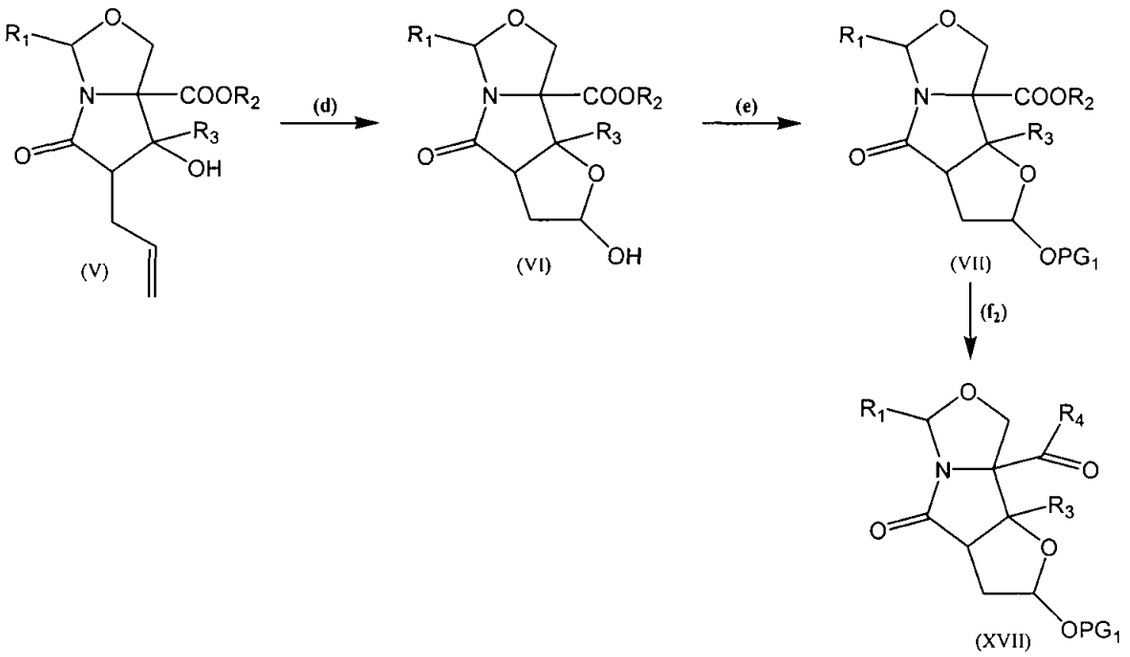
(XVI-1B) (XXII-1) (XVI-1A)

Además, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse en cualquier momento después de la adición del grupo R_4 al compuesto de la fórmula (X). Por ejemplo, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse en los compuestos de las fórmulas (X), (Xp), (XI), XIp), (XII), (XIIp), XIII), (XIV), (XV), (XXIII), XXIV), XXIVp), (XXV), (XXVp), (XXVI), (XXVIp), (XXII), (XXVIII) y (XXVIIIp). En una modalidad, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse en un proceso de una etapa como se describe en la presente (e.g., mediante una transformación Mitsunobu). La invención también puede tener lugar en un proceso multietapas. En una modalidad, el grupo hidroxi secundario C-5 puede oxidarse utilizando un agente oxidante adecuado (e.g., periodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivos de oxidación Swern, PCC o PDC) a un grupo ceto y después reducirse a un grupo hidroxi utilizando un agente de

reducción adecuado tal como borohidruro de sodio. En otra modalidad, el grupo ceto puede reducirse mediante una transformación enzimática selectiva. En ciertas modalidades, la enzima de reducción es una cetorreductasa tal como KRED-EXP-CIA y/o KRED-EXP-BIY.

Un método alternativo para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a partir del compuesto de la fórmula (V), puede proceder a través de un compuesto de la fórmula (XVII). El Esquema 8-1 muestra un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XVII) a partir de un compuesto de la fórmula (V). El Esquema 8-2 muestra un método para sintetizar un compuesto de la fórmula (XVII) a partir de un compuesto de la fórmula (X). Los Esquemas 9-1 y 9-2 muestran métodos para sintetizar la salinosporamida A y sus análogos a partir de un compuesto de la fórmula (XVII).

Esquema 8-1



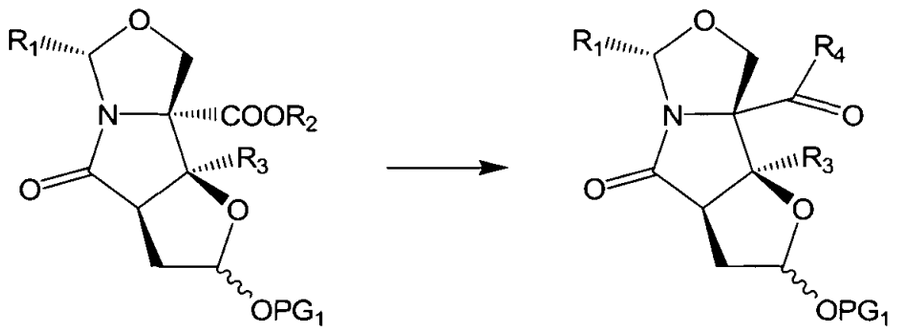
Para algunas de las modalidades descritas en la presente, las etapas (d) y (e) del Esquema 8-1 pueden ser las mismas descritas anteriormente con respecto al Esquema 6.

En la etapa (f_2) del Esquema 8-1, R_4 puede agregarse a un compuesto de la fórmula (VII) utilizando un residuo organometálico que contiene al menos un R_4 para formar un compuesto de la fórmula (XVII), en donde R_1 puede ser hidrógeno o alquilo C_{1-6} no sustituido o sustituido; R_2 puede ser hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, arilo o arilalquilo C_{1-6}; R_3 puede ser variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo o arilalquilo; PG_1 puede ser un residuo del grupo

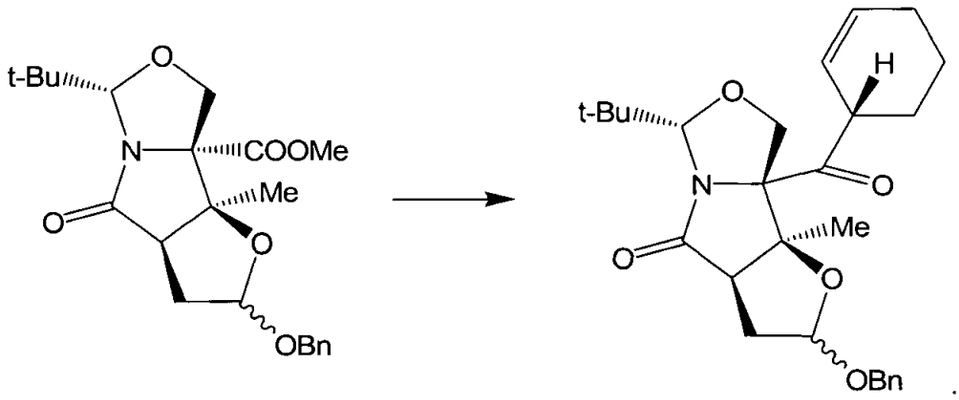
de protección; y R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado. En algunas modalidades, R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de: variantes sustituidas o no sustituidas de los

siguientes: heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado. Los residuos organometálicos adecuados se describen en la presente.

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de las fórmulas (VII) y (XVII) se muestran abajo:



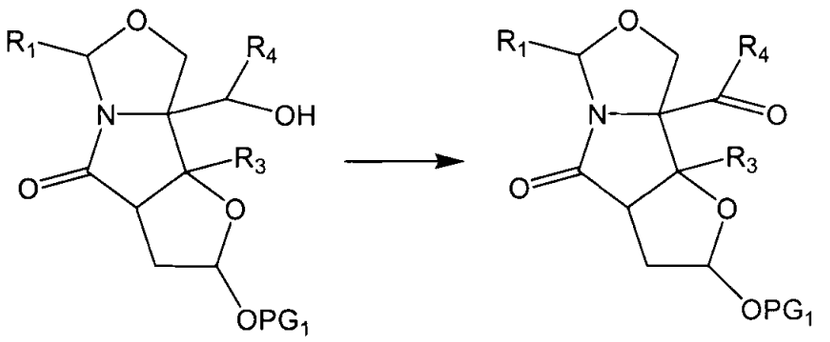
Ejemplos de las estructuras de los compuestos de las fórmulas (VII) y (XVII) se muestran abajo:



(VII-1) (XVII-1)

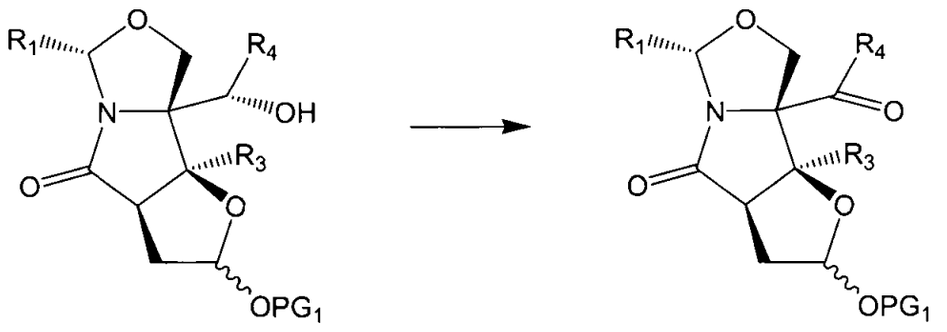
Un compuesto de la fórmula (XVII) también puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (X) oxidando el grupo alcohol secundario del compuesto de la fórmula (X), de acuerdo con el Esquema 8-2. El compuesto de la fórmula (X) puede sintetizarse como se describe en el Esquema 6.

Esquema 8-2

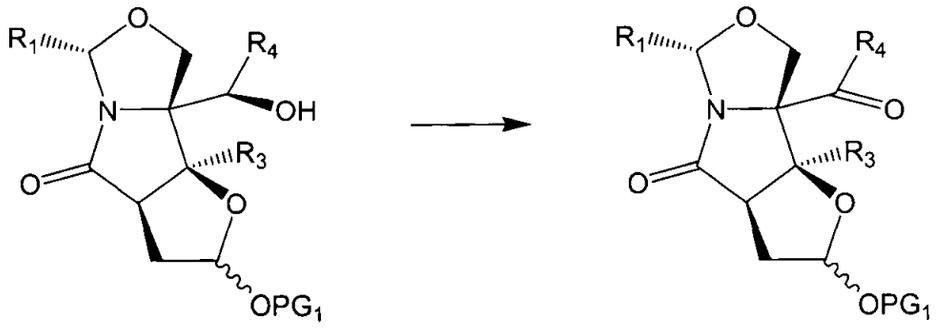


(X) (XVII)

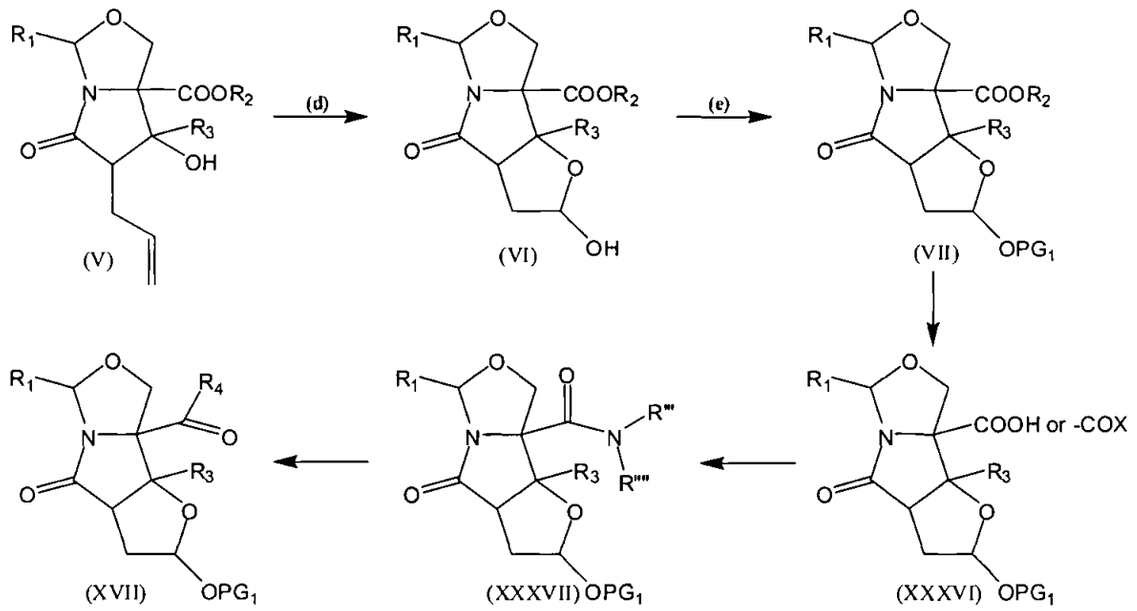
Estructuras ejemplares de los compuestos de la fórmula (X) y (XVII) son como sigue:



(X-A) (XVII)



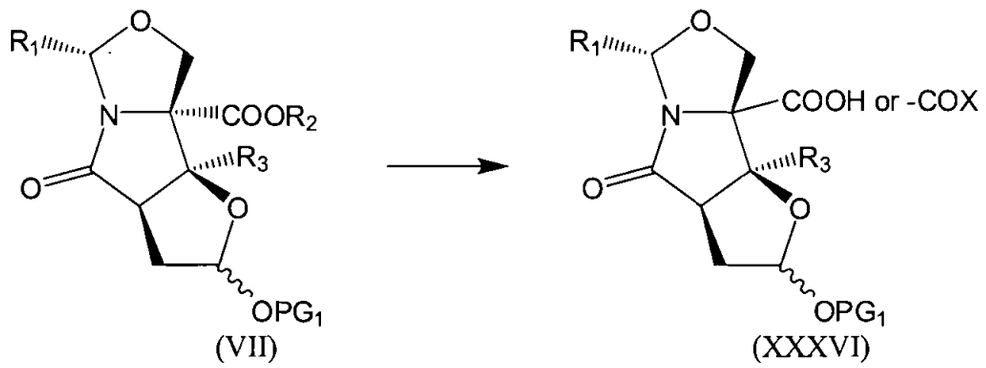
(X-B) (XVII)



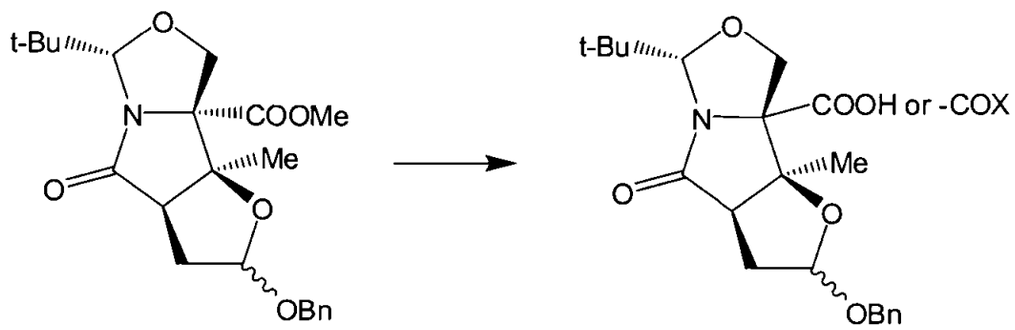
Un compuesto de la fórmula (VII) puede sintetizarse a partir de un compuesto de la fórmula (V) mediante las etapas (d) y (e) del Esquema 8.3 que se describieron anteriormente con respecto al Esquema 6. El éster del compuesto de la fórmula (VII) puede transformarse en un ácido carboxílico utilizando métodos conocidos por los expertos en la técnica (e.g., hidrólisis mediante LiOH, tioatos alcalinos tales como LiSMe, NaSMe, $LiSC_2H_5$, etc.) que pueden transformar además en haluro de ácido utilizando un reactivo adecuado (e.g., cloruro de oxalilo, $SOCl_2$ etc.) para formar un compuesto de la fórmula (XXXVI). En una modalidad, R_1, R_3 y PG_1 del compuesto de la fórmula (XXXVI) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VII) y X es un halógeno.

Ejemplos de las estructuras de los compuestos de la

fórmula (VII) y (XXXVI) se muestran abajo:



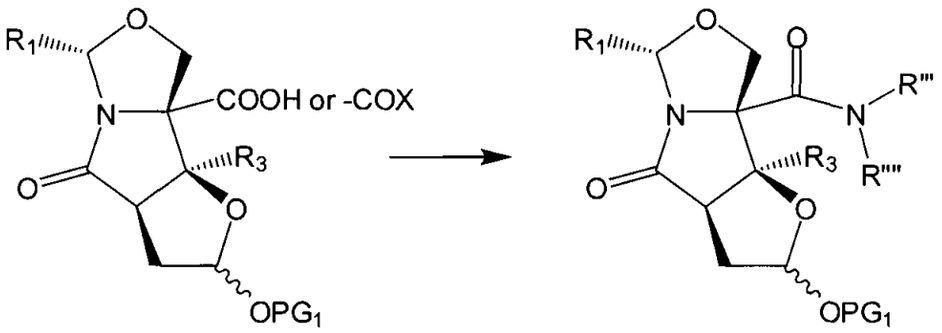
(VII) (XXXVI)

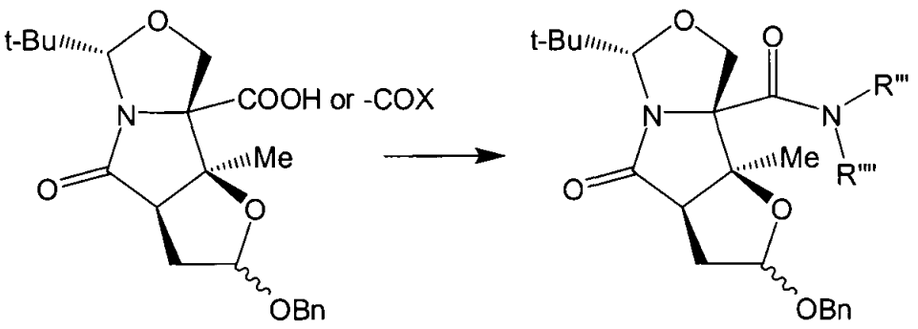


(VII-1) (XXXVI-1)

El ácido carboxílico/haluro de ácido del compuesto de la fórmula (XXXVI) puede reactivarse con un hidrocloruro de N,O-dimetilhidroxilamina apropiado [HC1.HNMe(Ome)] para formar la amida Weinreb correspondiente, en donde R_1, R_3 y PG_1 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VII) y R''' y R'''' pueden seleccionarse cada uno independientemente del grupo que consiste de alquilo (e.g., metilo), alcoxi (e.g., metoxi).

Las estructuras ejemplares de los compuestos de la fórmula (XXXVI) y (XXXVII) son como sigue:



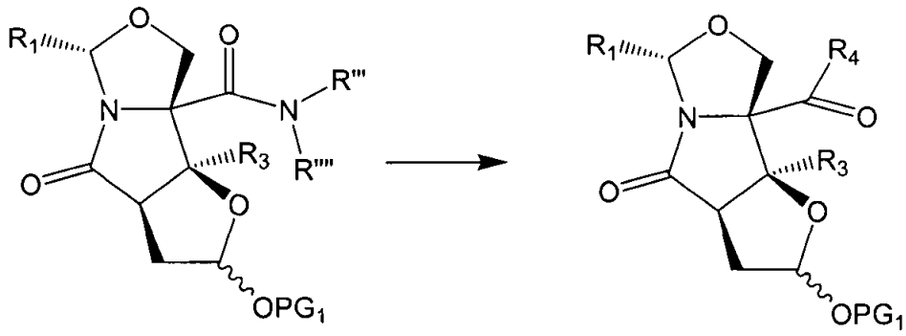


La amida Weinreb del compuesto de la fórmula (XXXVII) puede reactivarse con un residuo organometálico apropiado que contiene al menos un R_4 para formar un compuesto de la fórmula (XVII). En una modalidad, R_1, R_3 y PG_1 pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (VII) y R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo,

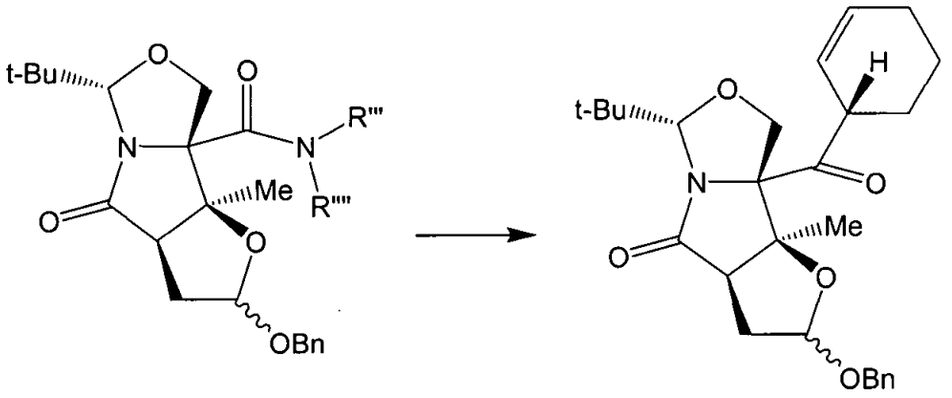
alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado. En algunas modalidades, R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de: variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un

dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado. Los residuos organometálicos adecuados se describen en la presente.

En ciertas modalidades, los compuestos de las fórmulas (XXXVII) y (XVII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



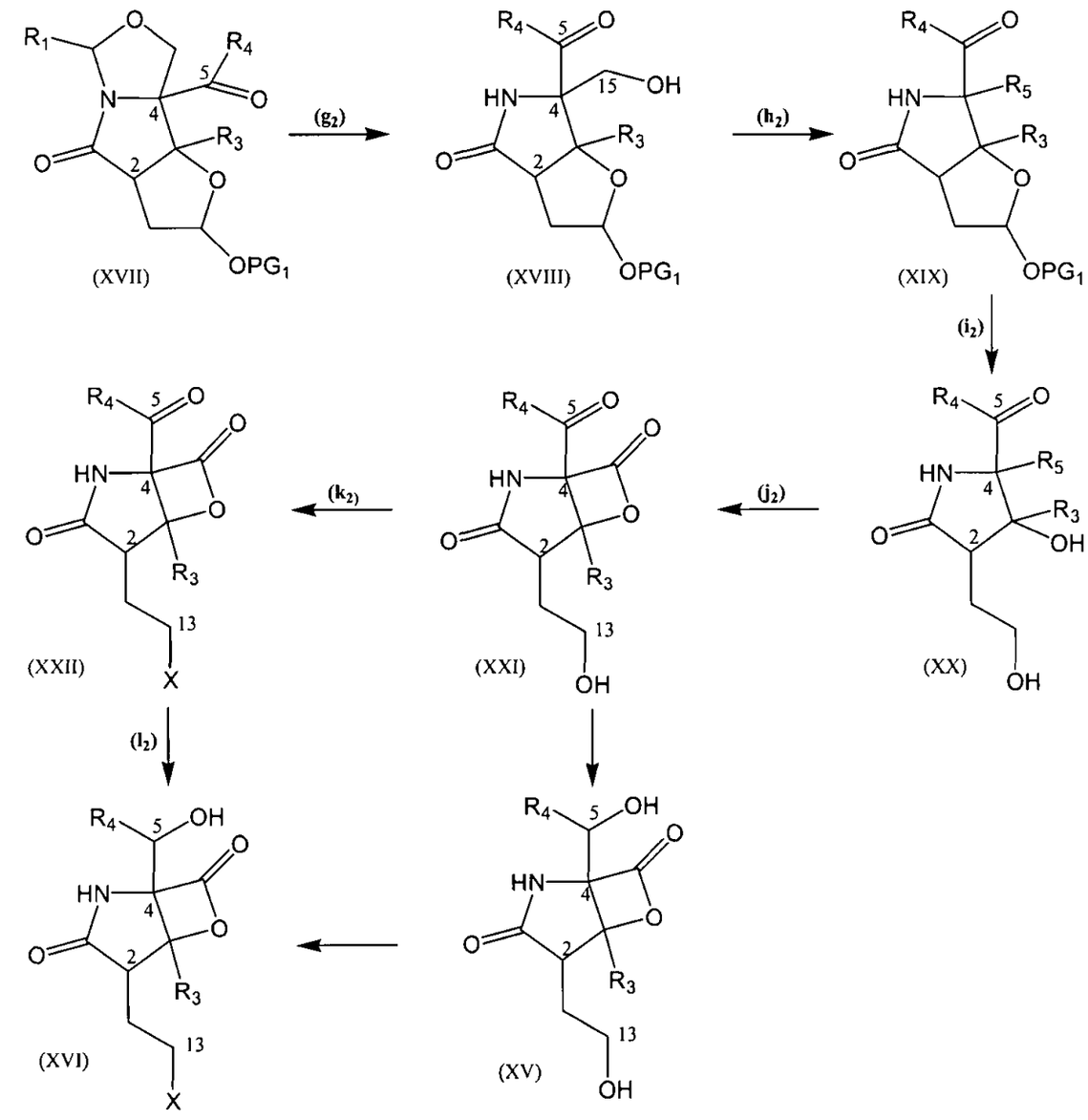
(XXXVII) (XVII)



(XXXVII-1) (XVII-1)

Un método para obtener la salinosporamida A y análogos de la misma a partir de un compuesto de la fórmula (XVII) se muestra en el Esquema 9-1:

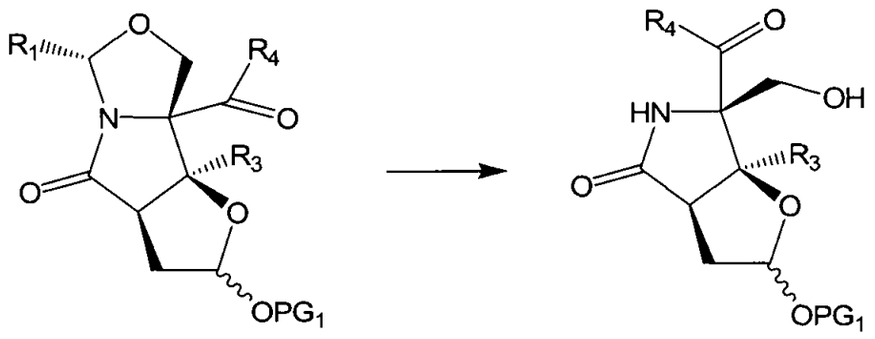
Esquema 9-1



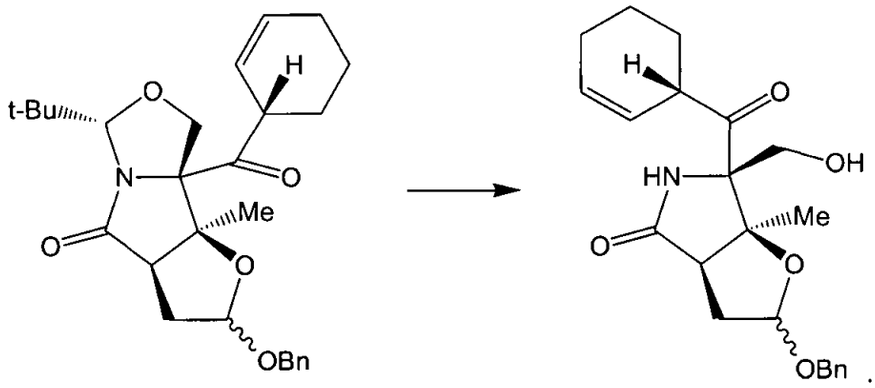
Como se muestra en la etapa (g_2) del Esquema 9-1, el aminal de un compuesto de la fórmula (XVII) puede romperse para formar un compuesto de la fórmula (XVIII) utilizando un reactivo de ácido (e.g., ácido tríflico o HCl). En algunas

modalidades, R_1, R_3, R_4 y PG_1 de un compuesto de la fórmula (XVIII) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XVII).

Como un ejemplo, los compuestos de la fórmula (XVII) y (XVIII) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



Estructuras ejemplares de los compuestos de la fórmula (XVII) y (XVIII) se muestran abajo:



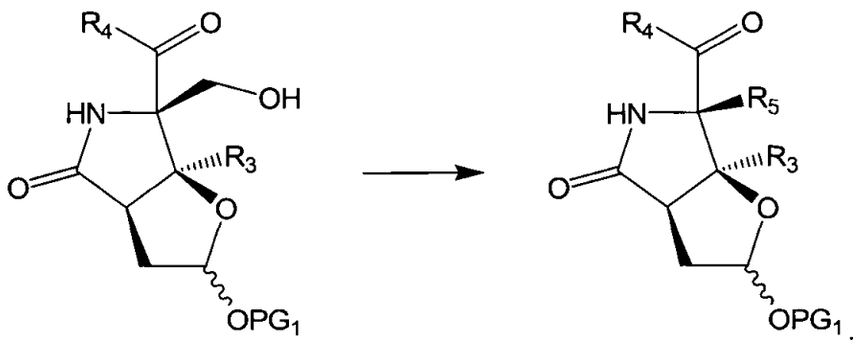
(XVII-1) (XVIII-1)

En la etapa (h_2) el grupo alcohol primario C-15 de un compuesto de la fórmula (XVIII) puede convertirse en R_5, que puede seleccionarse del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$,

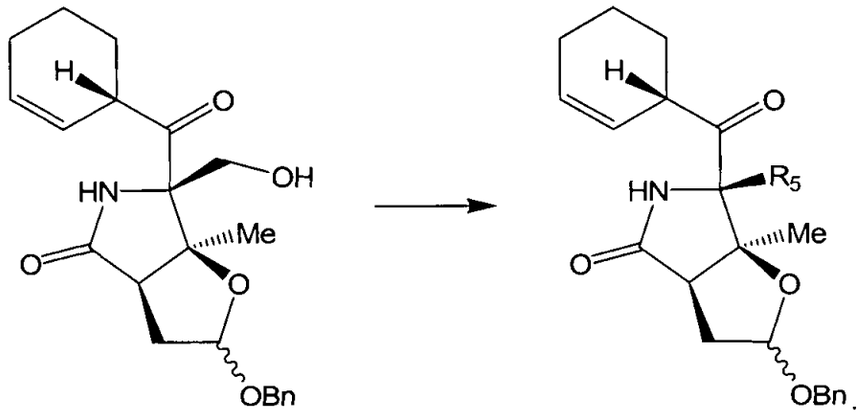
$-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$, $-C(=O)Z$, en donde cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo; y Z puede ser un halógeno. La conversión del grupo alcohol primario en R_5 puede lograrse convirtiendo el grupo alcohol en un ácido carboxílico (R_6 = H) utilizando condiciones de oxidación apropiadas tales como la oxidación Jones. Alternativamente, el grupo carboxílico puede prepararse a partir del grupo alcohol primario del compuesto de la fórmula (XVIII) a través de un aldehído. El grupo alcohol primario del compuesto de la fórmula (XVIII) puede convertirse primero en aldehído utilizando un oxidante apropiado tal como periodinano Dess-Martin, TPAP, reactivo de oxidación Swern, PCC o PDC y después el aldehído resultante puede oxidarse adicionalmente a un ácido carboxílico utilizando oxidantes apropiados tales como una combinación de clorito de sodio/fosfato de sodio dibásico/2-metil-2-buteno. Si se desea, el ácido carboxílico puede convertirse entonces en un éster, un tioéster, o un anhídrido para formar un compuesto de la fórmula (XIX) utilizando un alcohol apropiado, tiol (e.g., tiofenol, cistina, ácido carboxílico (e.g., ácido acético, ácido benzoico) o anhídrido (e.g.,

anhídrido acético). En algunas modalidades, R_3 y R_4 de un compuesto de la fórmula (XIX) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XVIII).

Los compuestos de la fórmula (XVIII) y (XIX) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XVIII) y (XIX) pueden tener las siguientes estructuras:

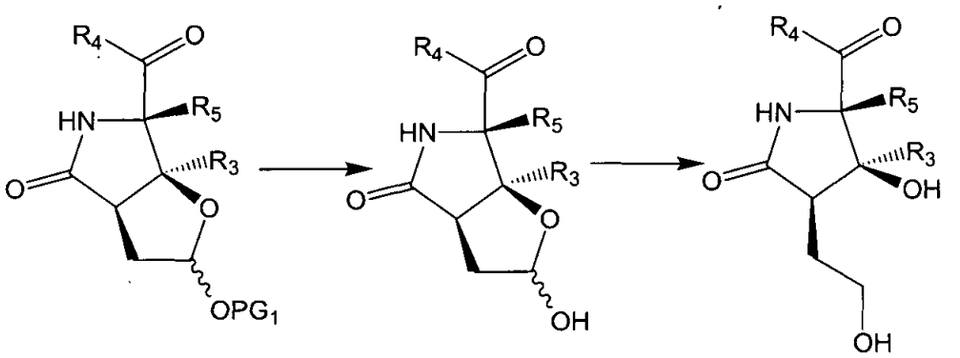


(XVIII-1) (XIX-1)

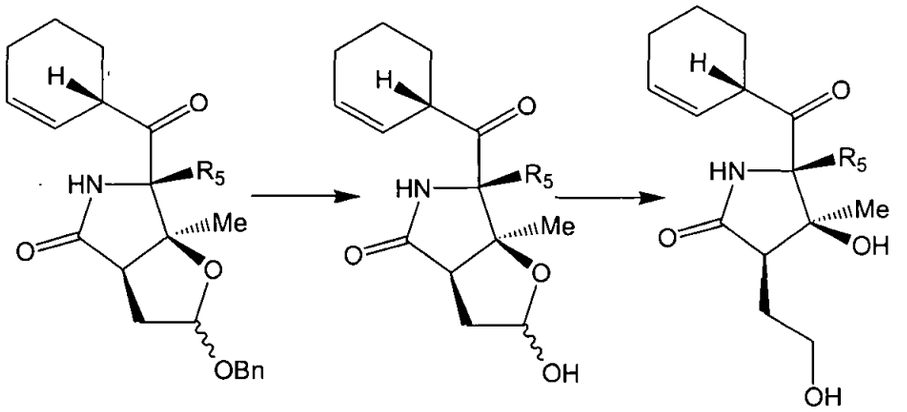
En la etapa (i_2) del Esquema 9-1, un compuesto de la fórmula (XX) puede sintetizarse retirando el residuo del grupo de protección en el compuesto de la fórmula (XIX) y abriendo reductivamente el hemiacetal resultante. Como un

ejemplo, el hemiacetal puede abrirse reductivamente utilizando un agente de reducción (e.g., borohidruro de sodio). En algunas modalidades, R_3, R_4 y R_5 de un compuesto de la fórmula (XX) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XIX).

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de la fórmula (XIX) y (XX) pueden ser como sigue:



Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XIX) y (XX) pueden tener las siguientes estructuras:

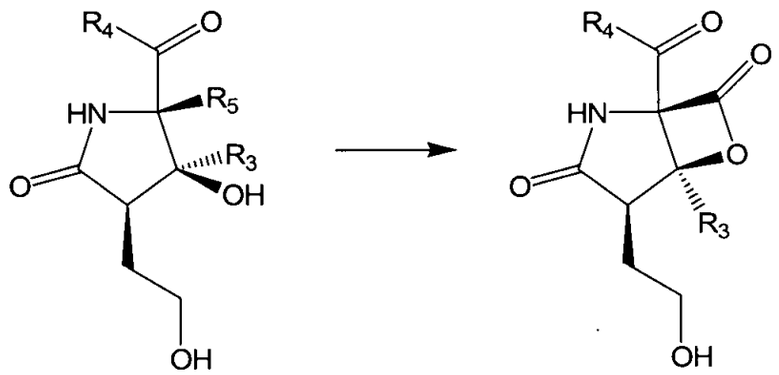


(XIX-1) (XIX-1_A) (XX-1)

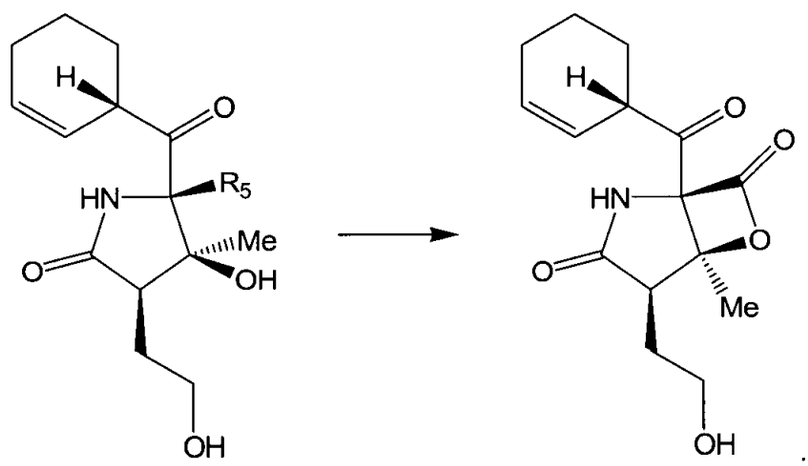
Utilizando una base apropiada (e.g., BOPCl/piridina), puede sintetizarse un compuesto de la

fórmula (XXI) a partir de un compuesto de la fórmula (XX) mediante una reacción de lactonización, como se muestra en la etapa (j_2) del Esquema 9-1. En una modalidad, R_3, R_4 y R_5 de un compuesto de la fórmula (XXI) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XX).

Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de la fórmula (XX) y (XXI) se muestran abajo:



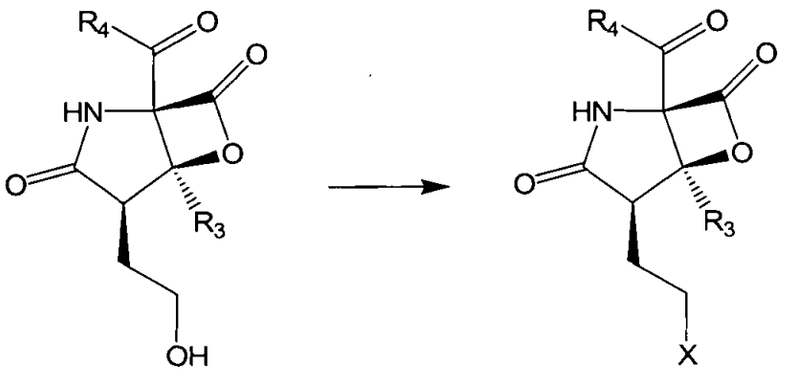
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XX) y (XXI) pueden tener las siguientes estructuras:



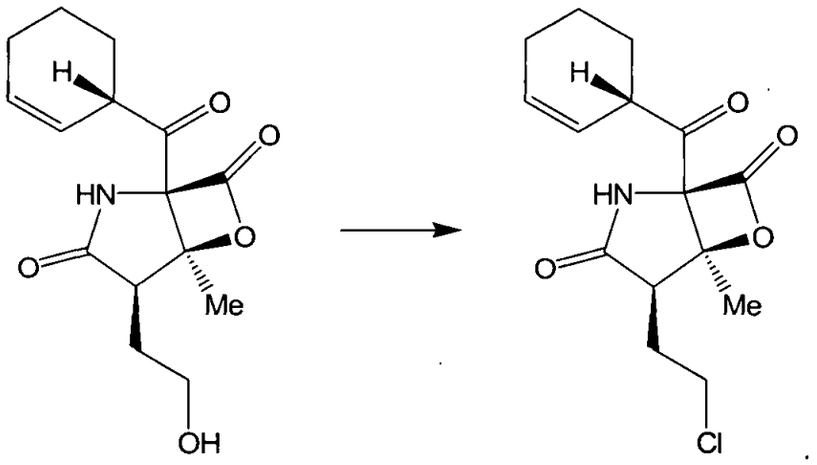
(XX-1) (XXI-1)

Como se muestra en la etapa (k_2) del Esquema 9-1, un compuesto de la fórmula (XXI) puede transformarse además sustituyendo el hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XXI) para formar un compuesto de la fórmula (XXII). En algunas modalidades, R_3, y R_4 de un compuesto de la fórmula (XXII) pueden ser los mismos descritos con respecto al compuesto de la fórmula (XXI), y X puede ser un halógeno.

Las estructuras y estereoquímica ejemplares de los compuestos de la fórmula (XXI) y (XXII) se muestran abajo:



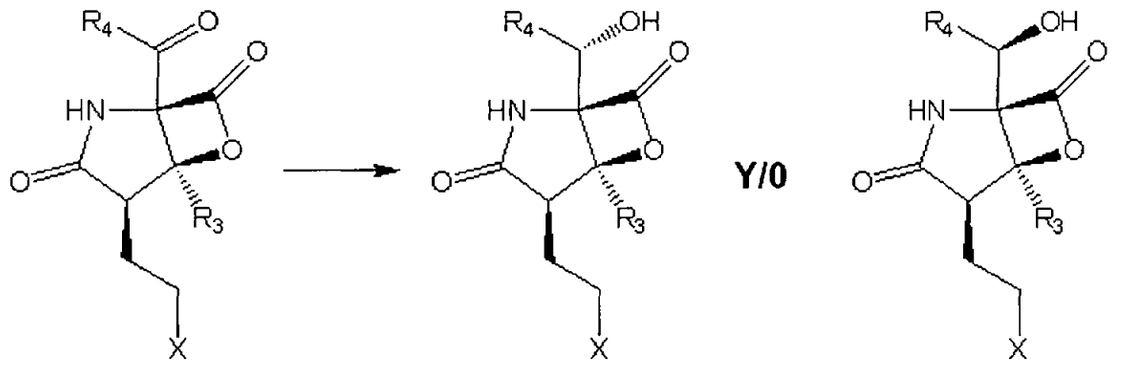
Por ejemplo, los compuestos de la fórmula (XXI) y (XXII) pueden tener las siguientes estructuras:



(XXI-1) (XXII-1)

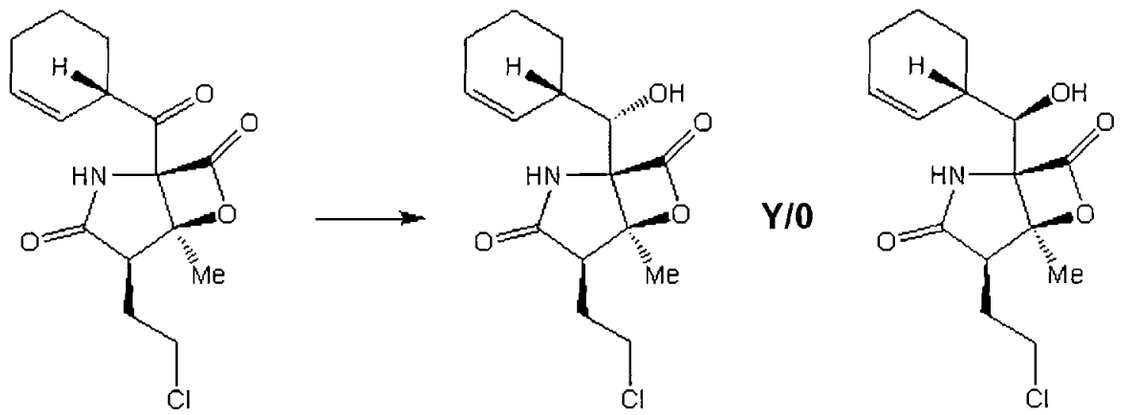
Como se muestra en la etapa (l_2) del Esquema 9-1, el grupo cetona C-5 enlazado al carbono adyacente a R_4 de un compuesto de la fórmula (XXII) puede reducirse a un grupo hidroxi secundario utilizando un agente de reducción adecuado (e.g., borohidruro de sodio) o una enzima, para formar un compuesto de la fórmula (XVI). En una modalidad, el compuesto de la fórmula (XXII) puede reducirse al compuesto de la fórmula (XVI-A) y/o (XVI-B).

Ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de la fórmula (XXII) y (XVI) son como se muestra abajo:



(XXII) (XVI-A) (XVI-B)

Como otro ejemplo, los compuestos de la fórmula (XXII) y (XVI) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



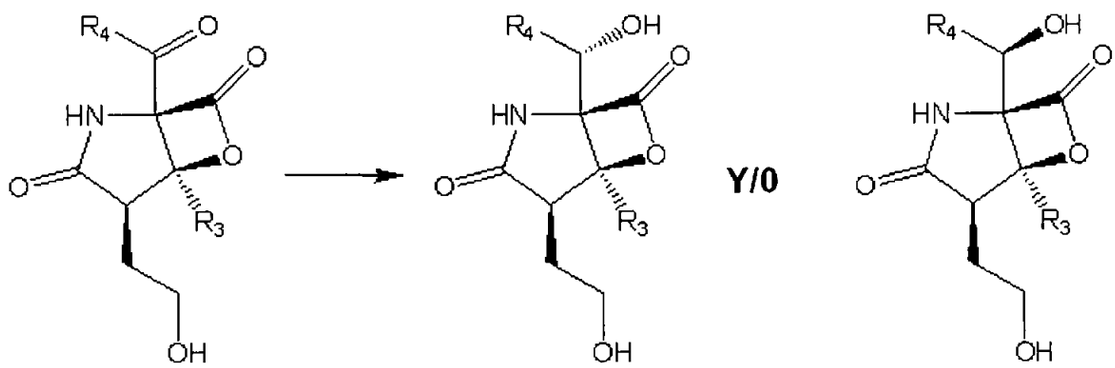
(XXII-1) (XVI-1A) (XVI-1B)

Si se desea, la estereoquímica del hidroxi secundario del compuesto de la fórmula (XVI-B) puede invertirse en una sola etapa o en un proceso multietapas, como se describe en la presente.

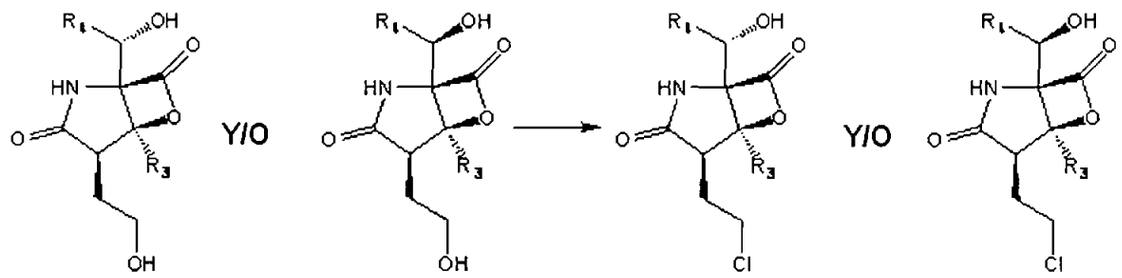
Un compuesto de la fórmula (XXI) también puede utilizarse para sintetizar un compuesto de la fórmula (XV),

como se muestra en el Esquema 9-1. El grupo ceto C-5 del compuesto de la fórmula (XXI) puede reducirse utilizando un agente de reducción apropiado tal como los descritos en la presente para formar un compuesto de la fórmula (XV). El hidroxi primario C-13 del compuesto de la fórmula (XV) puede utilizarse para obtener salinosporamida A o análogos de la misma, siguiendo los Esquemas 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10 y 7-11 como se describe en la presente. La estereoquímica del hidroxi secundario del compuesto de la fórmula (XVI-B) puede invertirse en una sola etapa o en un proceso multietapas, tales como los descritos.

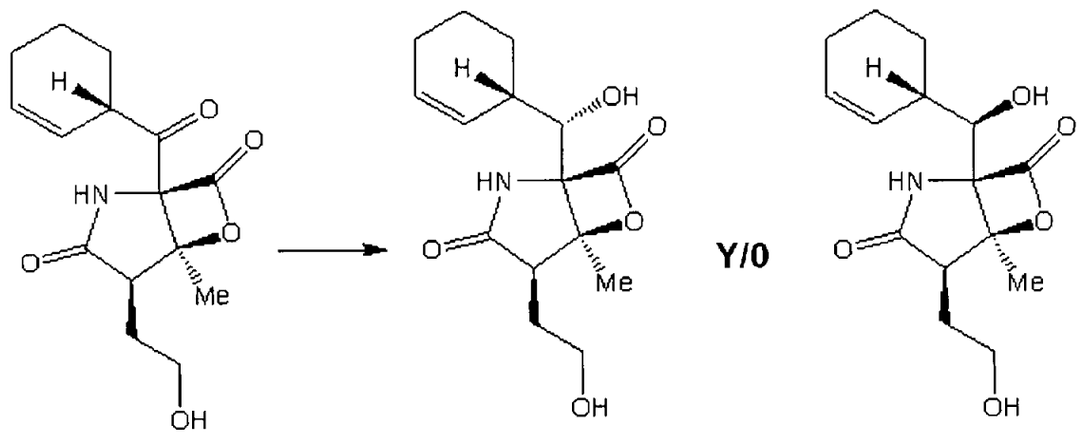
En ciertas modalidades, los compuestos de las fórmulas (XXI), (XV) y (XVI) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



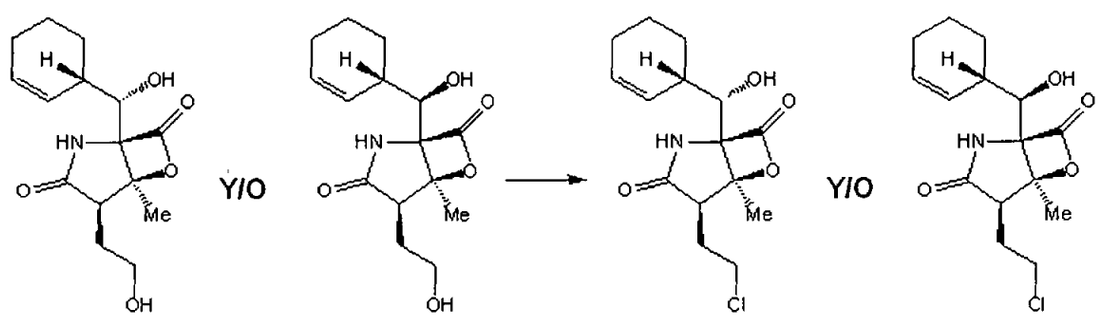
(XXI) (XV-A) (XV-B)



(XV-A) (XV-B) (XVI-A) (XVI-B)



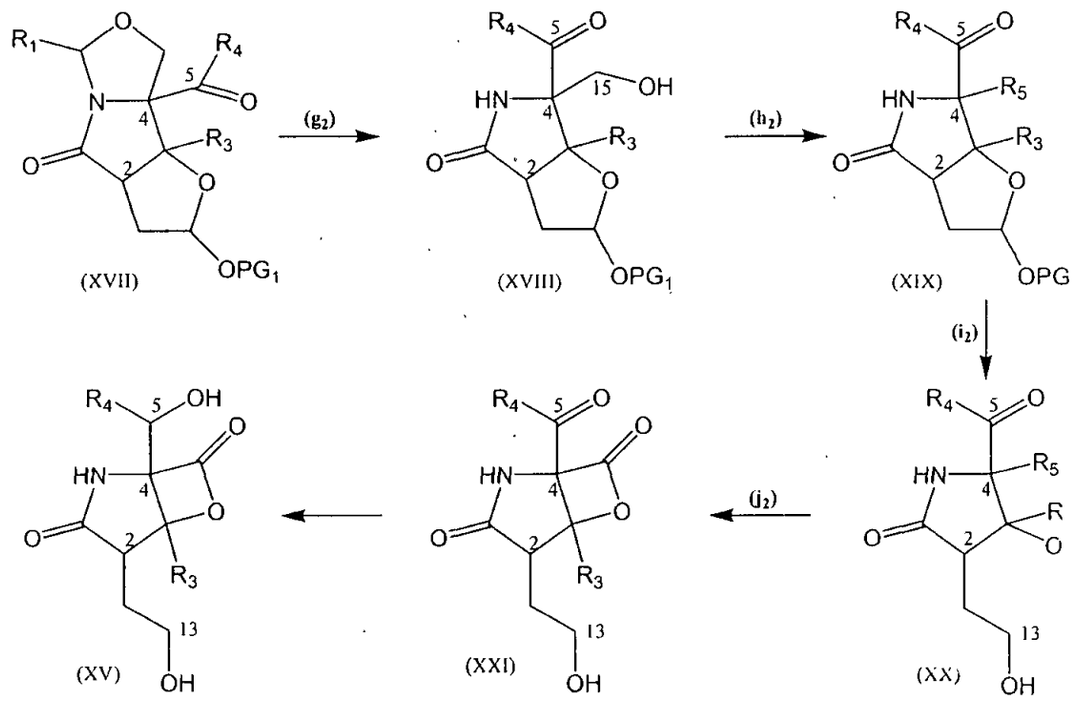
(XXI-1) (XV-1A) (XV-1B)



(XV-1A) (XV-1B) (XVI-1A) (XVI-1B)

En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XV) pueden sintetizarse a través del Esquema 9-2.

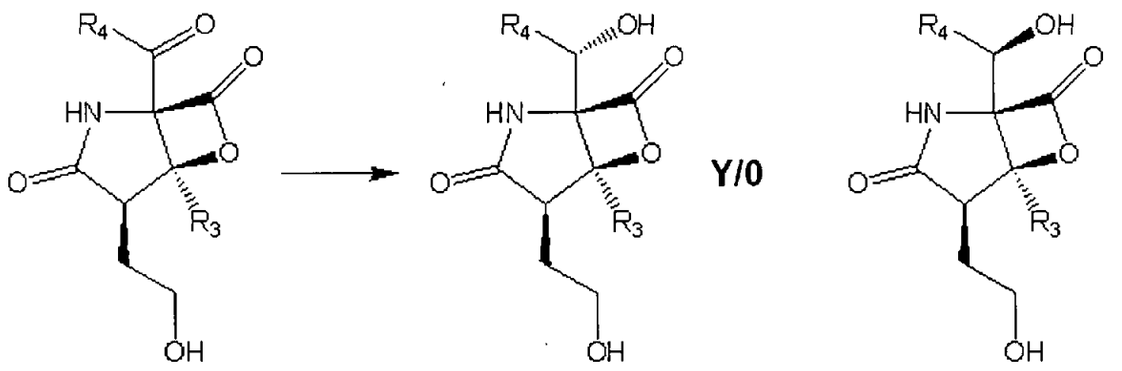
Esquema 9-2



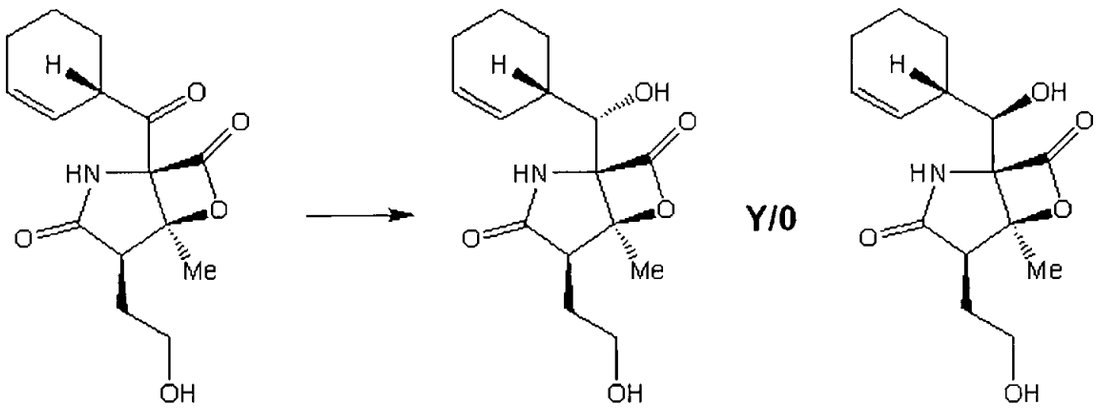
Un compuesto de la fórmula (XXI) puede sintetizarse de un compuesto de la fórmula (XVII) a través de las etapas (g_2), (h_2), (i_2) y (j_2) del Esquema 9-2 que se describen arriba con respecto al Esquema 9-1. El grupo ceto C-5 del compuesto de la fórmula (XXI) puede reducirse a un grupo hidroxi secundario que utiliza un agente reductor adecuado (e.g., borohidruro de sodio) o una enzima para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula (XV), por ejemplo, los compuestos (XV-A) y/o (XV-B), en donde R_3, R_4, y X pueden ser los mismos como se describe con respecto al compuesto de la fórmula (XXII).

Las estructuras ejemplares y la estereoquímica de

los compuestos (XXI) y (XV) se muestran abajo:



(XXI) (XV-A) (XV-B)

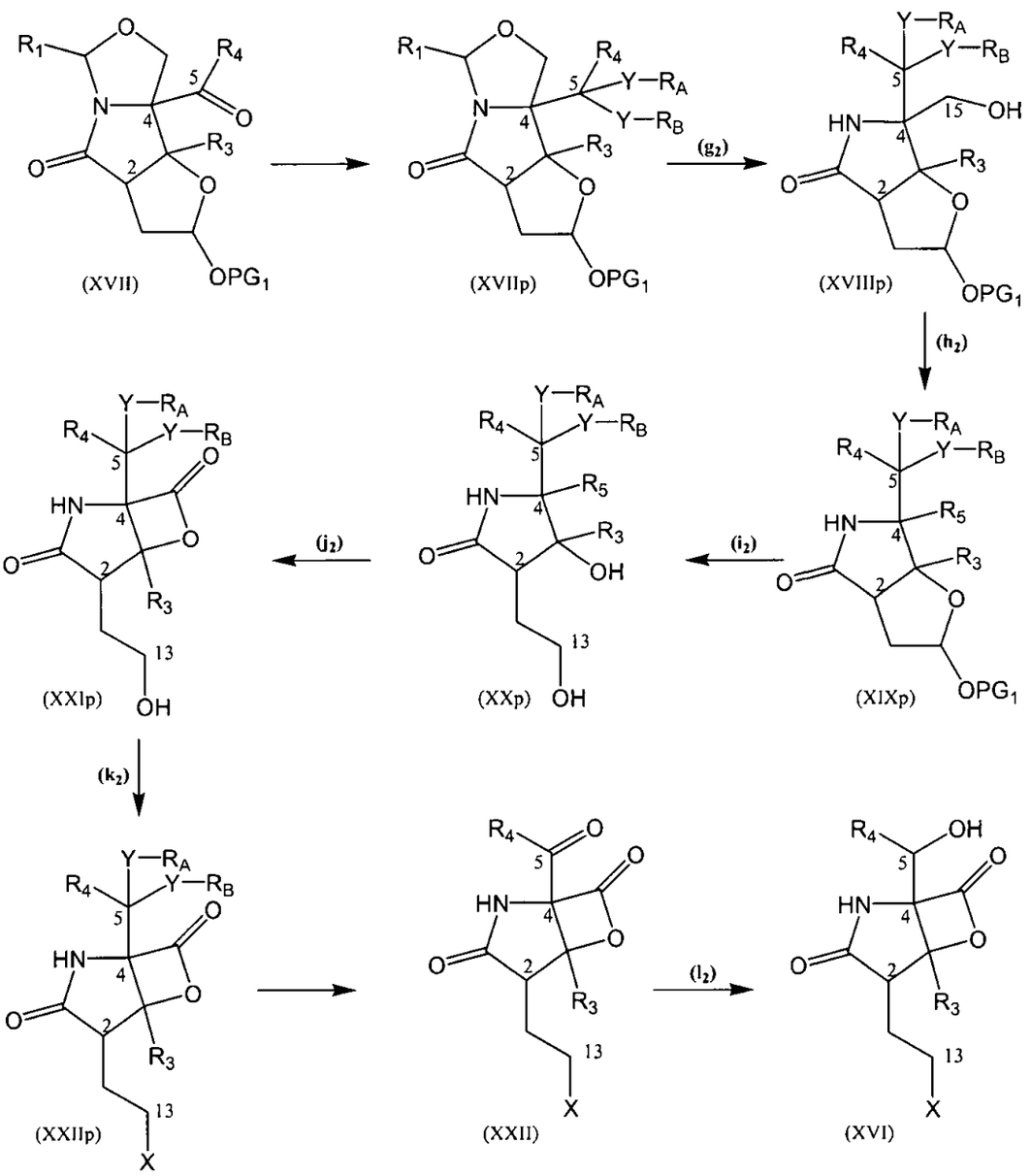


(XXI-1) (XV-1A) (XV-1B)

El compuesto de la fórmula (XV) puede utilizarse entonces para obtener Salinosporamida A o análogos de la misma siguiendo los Esquemas 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10 y 7-11 descritos en la presente.

Otro método para obtener Salinosporamida A y análogos de la misma de un compuesto de la fórmula (XVII) se muestra en el Esquema 9-3.

Esquema 9-3



Precediendo al rompimiento del aminal, puede protegerse el grupo cetona de un compuesto de la fórmula (XVII) utilizando un residuo/residuos del grupo protector

adecuado para formar un compuesto de la fórmula (XVIIp). En algunas modalidades, R_1, R_3, R_4, y PG_1 pueden ser los mismos como se describe con respecto al compuesto de la fórmula (XVII), cada Y puede ser un oxígeno o azufre, y R_A y R_B pueden cada uno seleccionarse independientemente del grupo que consiste de alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B pueden unirse entre si opcionalmente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7, u 8 miembros opcionalmente substituido.

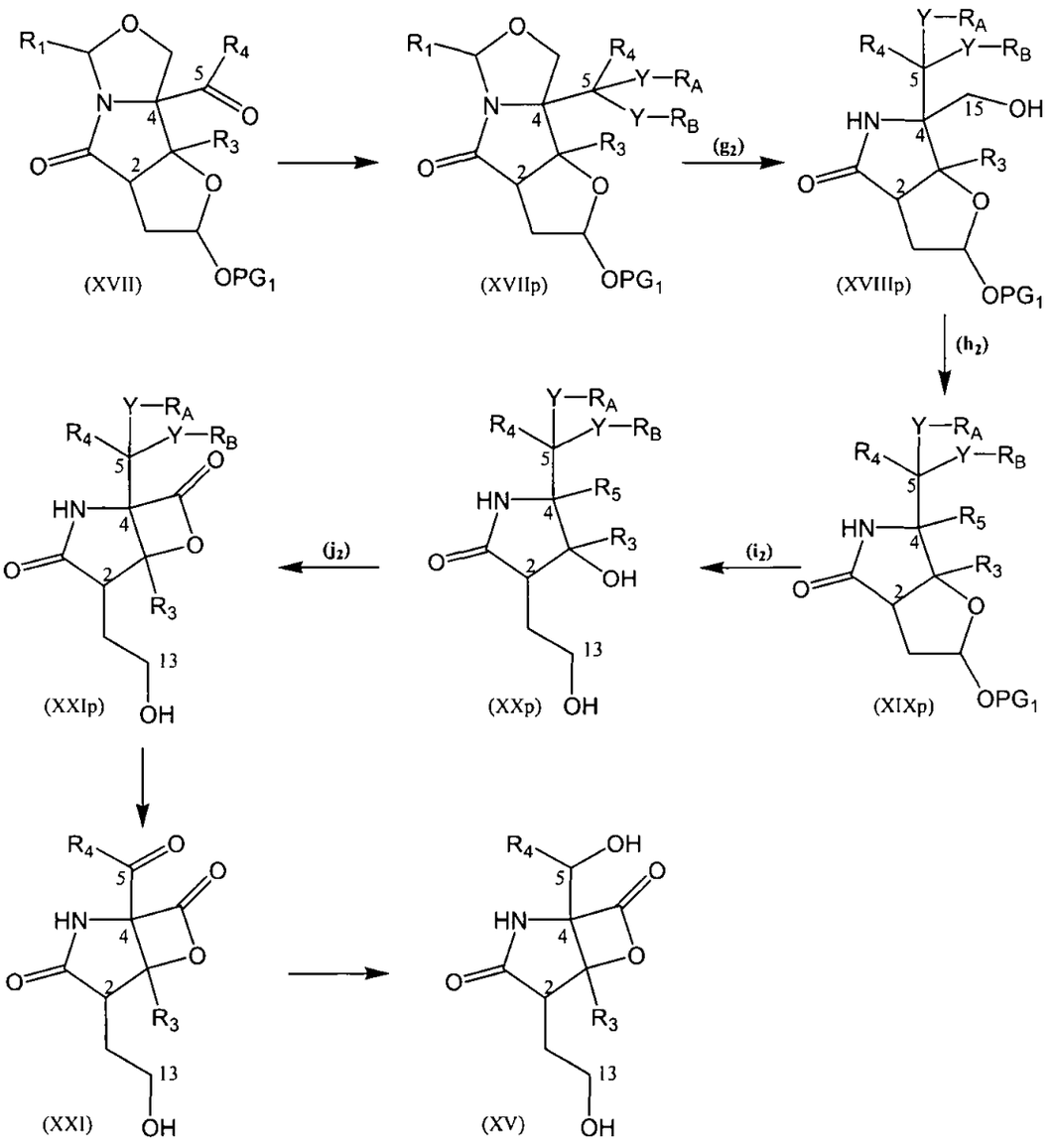
Como se muestra en el Esquema 9-3, un compuesto de la fórmula (XVIIp) puede transformarse en un compuesto de la fórmula (XXIIp) siguiendo los métodos como se describe con respecto a las etapas (g_2), (h_2), (i_2), (j_2), y (k_2) del Esquema 9-1. Como se muestra en el Esquema 9-3, el(los) residuo/residuos del grupo protector, $Y\text{-}R_A$ y $Y\text{-}R_B$, puede(n) removerse de un compuesto de la fórmula (XXIIp) utilizando un método adecuado para obtener un compuesto de la fórmula (XXII). Para cada etapa, los substituyentes de los compuestos protegidos de cetona pueden seleccionarse de los mismos grupos que los descritos con respecto a los compuestos no protegidos correspondientes. Por ejemplo, R_3, R_4, PG_1 y R_5 de un compuesto de la fórmula (XIXp) pueden seleccionarse de los mismos grupos como un compuesto de la fórmula (XIX). En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XVIIp), (XVIIIp), (XIXp), (XXp), (XXIp) y (XXIIp), pueden tener las

mismas estructuras y/o estereoquímica que los compuestos no protegidos correspondientes del Esquema 9-1 excepto que el grupo ceto carbonilo se protege con un grupo(s) protector(es) adecuado(s).

Finalmente, el grupo cetona unido al carbono adyacente a R_4 de un compuesto de la fórmula (XXII) puede reducirse a un grupo hidroxi que utiliza un agente reductor adecuado (e.g., borohidruro de sodio) o una enzima para formar un compuesto de la fórmula (XVI), que incluye (XVI-A) y/o (XVI-B), en donde R_3, R_4, y X pueden ser los mismos como se describe con respecto al compuesto de la fórmula (XXII).

En una modalidad, los compuestos de la fórmula (XV) pueden sintetizarse de un compuesto de la fórmula (XVII) como se muestra en el Esquema 9-4.

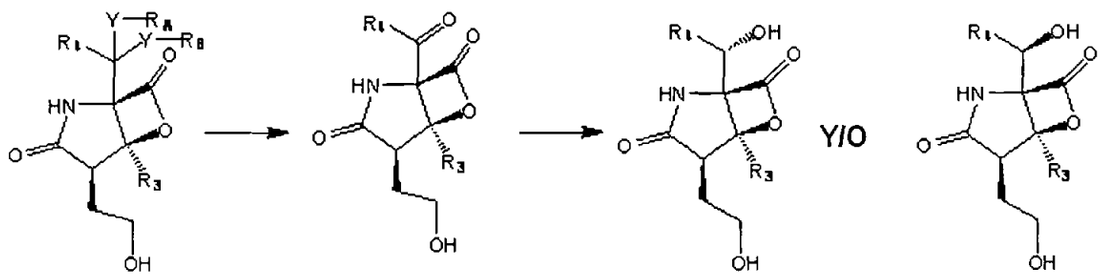
Esquema 9-4



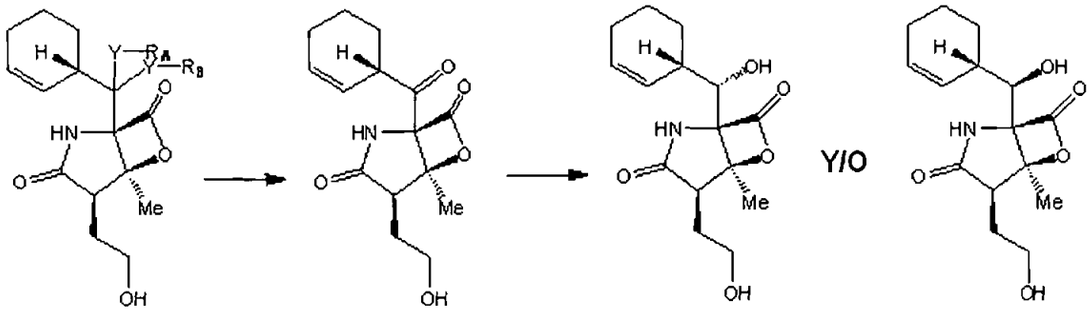
Un compuesto de la fórmula (XXIp) puede sintetizarse de un compuesto de la fórmula (XVII) a través de las etapas (g_2), (h_2), (i_2) y (j_2) del Esquema 9-4 que se describen arriba con respecto al Esquema 9-1. El(los)

residuo/residuos del grupo protector, Y-R_A y Y-R_B, puede(n) removerse de un compuesto de la fórmula (XXIp) utilizando un método adecuado para obtener un compuesto de la fórmula (XXI). En una modalidad, R_3 y R_4 pueden ser los mismos como se describe con respecto al compuesto de la fórmula (XVII). El grupo ceto C-5 del compuesto de la fórmula (XXI) puede reducirse a un grupo hidroxi secundario que utiliza un agente reductor adecuado (e.g., borohidruro de sodio) o una enzima para formar un compuesto de la fórmula (XV), que incluye (XV-A) y/o (XV-B), en donde R_3 y R_4 pueden ser los mismos como se describe con respecto al compuesto de la fórmula (XXII). El compuesto de la fórmula (XV) puede utilizarse entonces para obtener Salinosporamida A o análogos de la misma siguiendo los Esquemas 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, y 7-11 descritos en la presente.

En ciertas modalidades, los compuestos de las fórmulas (XXIp), (XXI), y (XV) pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:



(XXIp) (XXI) (XV-A) (XV-B)

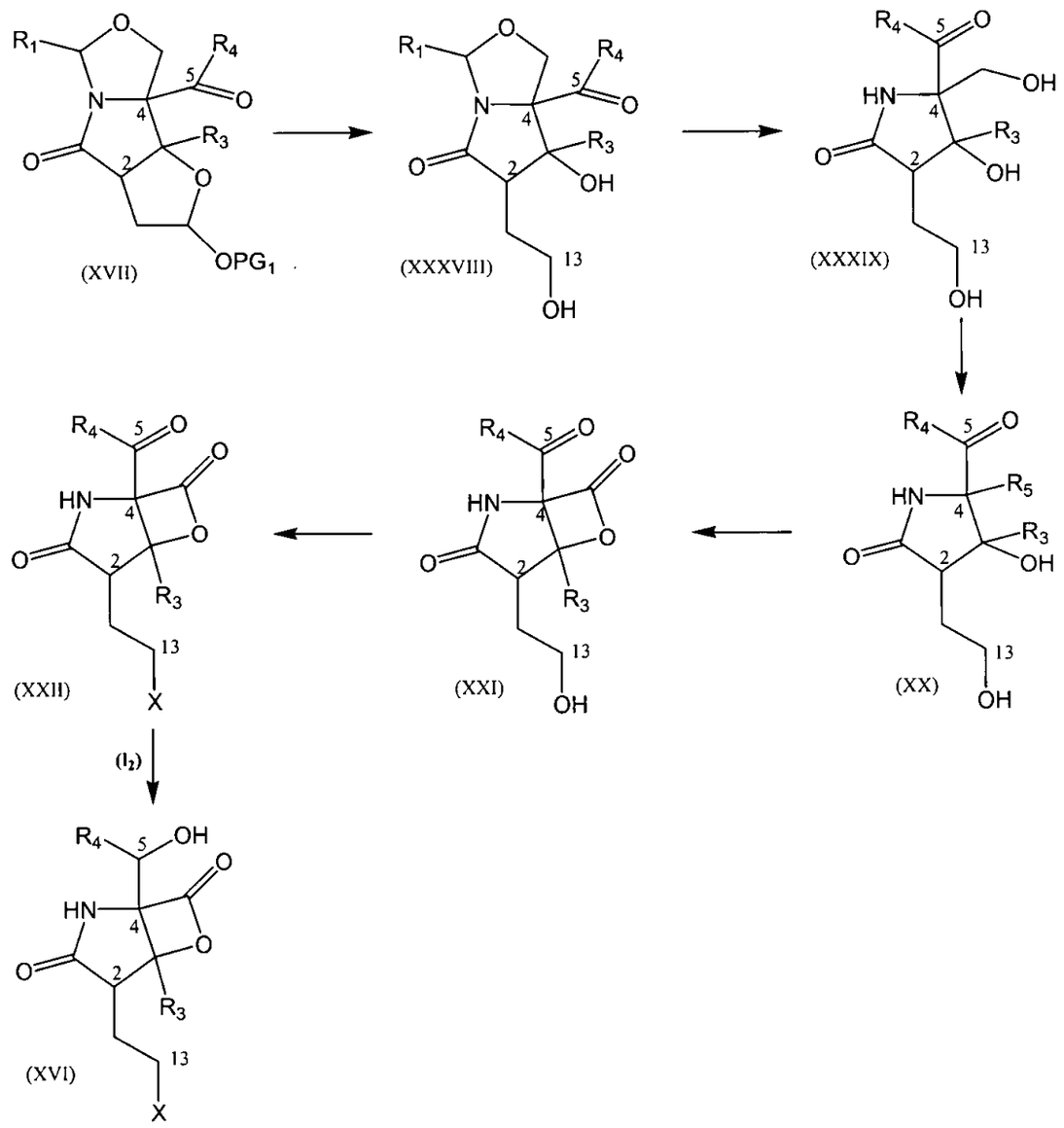


(XXIp-1) (XXI-1) (XV-1A) (XV-1B)

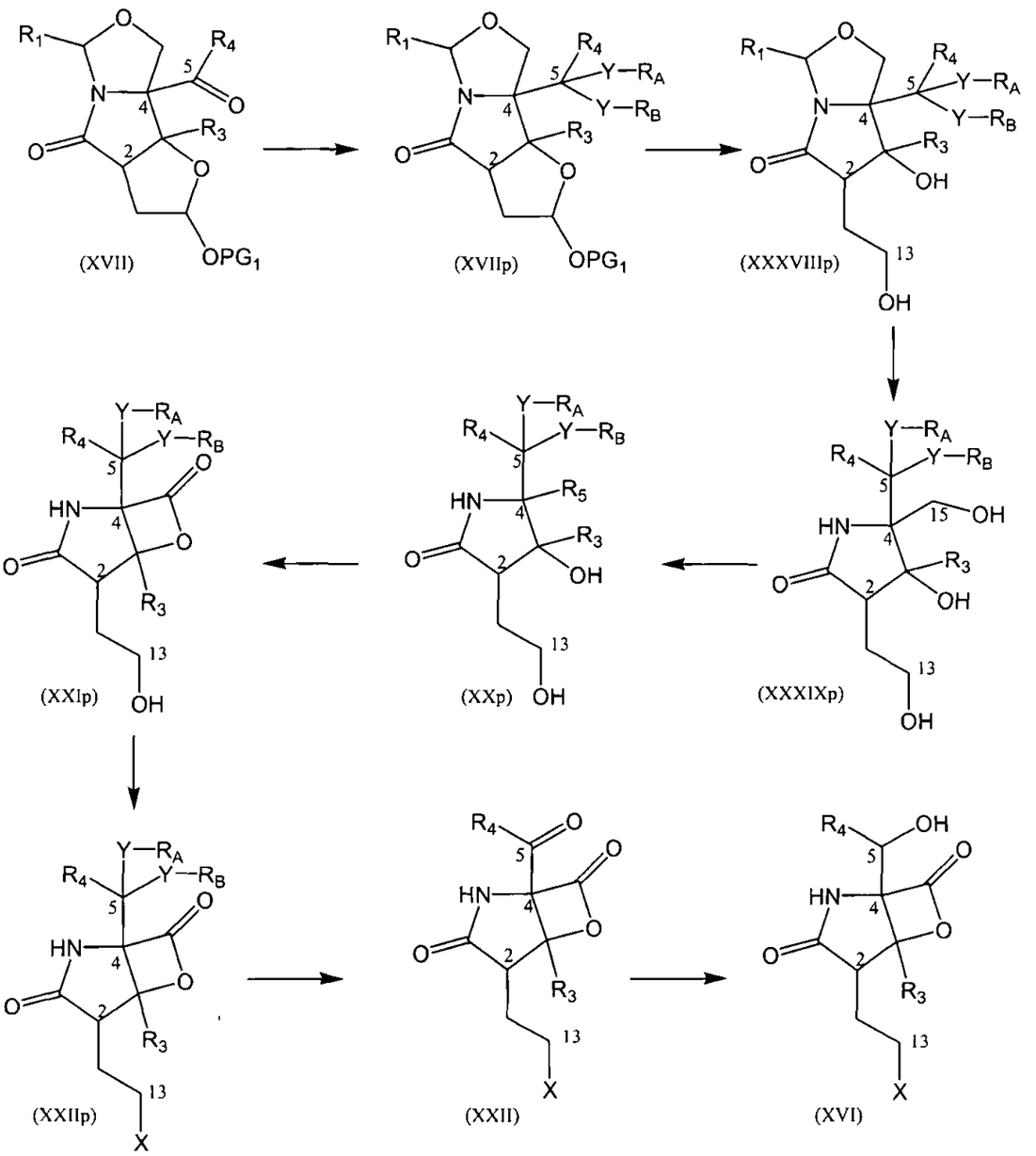
Se muestran abajo en los Esquemas 9-5 y 9-6 métodos adicionales para sintetizar Salinosporamida A y análogos de la misma. PG_1 del compuesto de la fórmula (XVII) o (XVIIp) puede removerse y el hemiacetal resultante puede abrirse de manera reductiva como se describe arriba para formar compuestos de las fórmulas (XXXVIII) y (XXXVIIIp), respectivamente. El aminal de los compuestos de las fórmulas (XXXVIII) y (XXXVIIIp) puede romperse como se describe en la presente para formar compuestos de la fórmula (XXXIX) y (XXXIXp), respectivamente. El grupo alcohol primario C-15 de los compuestos de la fórmula (XXXIX) y (XXXIXp) puede convertirse en R_5 utilizando los métodos descritos en la presente, en donde R_5 puede seleccionarse del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$, cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, o variantes substituidas o no substituidas de los siguientes: cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de

hidrógeno, halógeno, o variantes substituidas o no substituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo, y heteroarilo;, y Z puede ser un halógeno. Después de la transformación de R_5, puede formarse un compuesto de la fórmula (XVI) como se describe arriba con respecto a los Esquemas 9-1 y 9-3. Si se desea, el grupo hidroxi primario C-13 puede protegerse durante la oxidación del grupo hidroxi C-15 de los compuestos de las fórmulas (XXXIX) y (XXXIXp) y después removerse si se desea.

Esquema 9-5



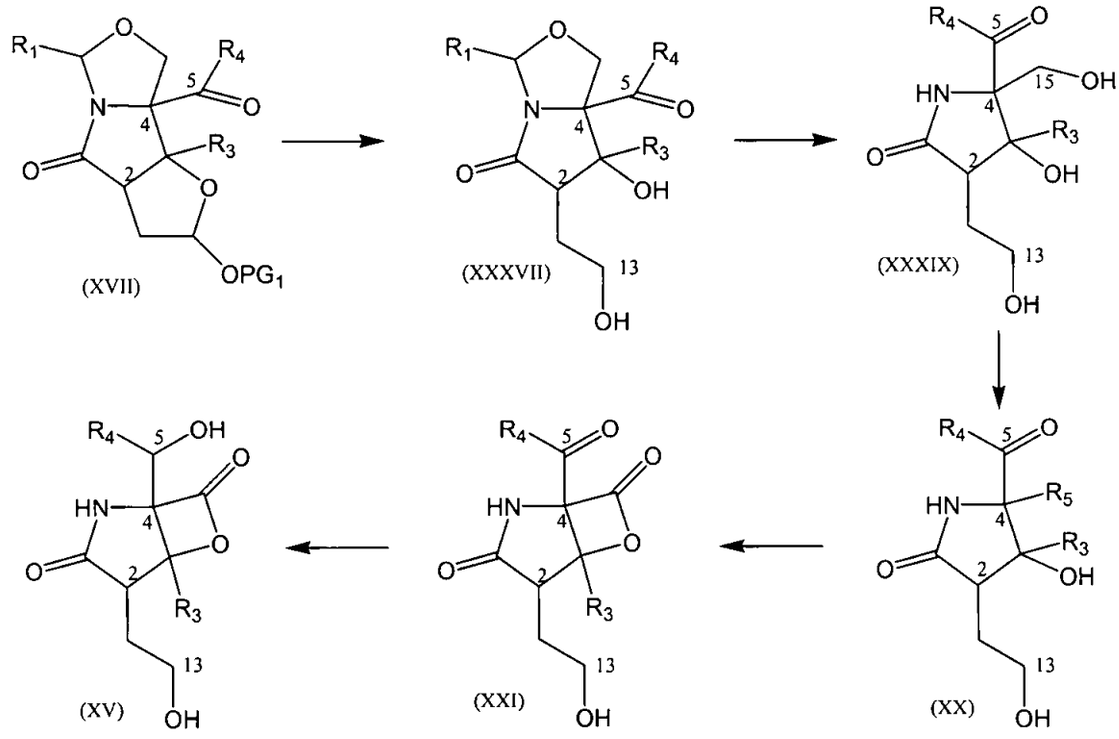
Esquema 9-6



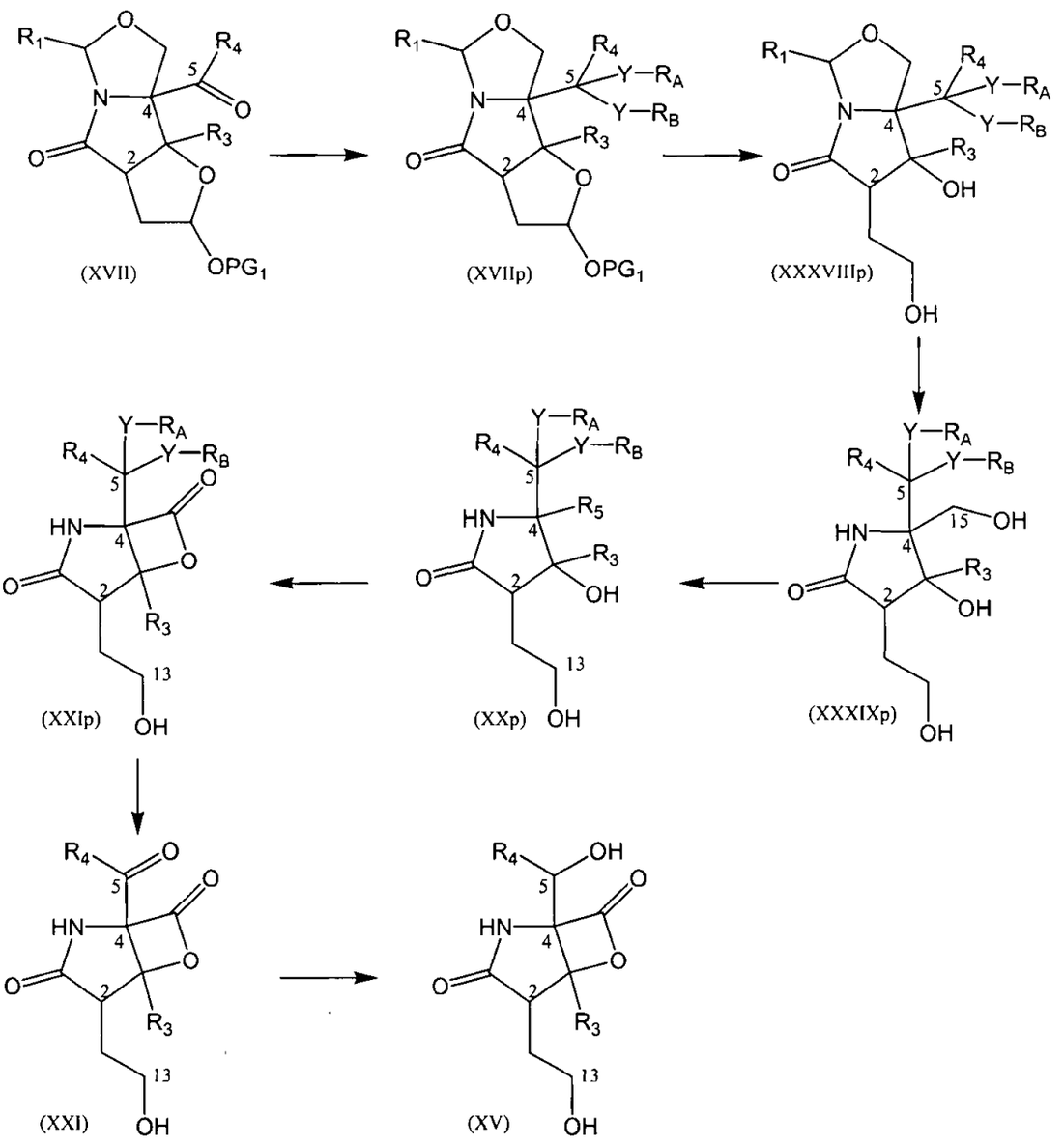
Se muestran en los Esquemas 9-7 y 9-8 métodos adicionales para sintetizar compuestos de la fórmula (XV). PG_1 del compuesto de la fórmula (XVII) o (XVIIp) puede

removerse y el hemiacetal resultante puede abrirse de manera reductiva como se describe arriba para formar compuestos de las fórmulas (XXXVIII) y (XXXVIIIp), respectivamente. El aminal de los compuestos de las fórmulas (XXXVIII) y (XXXVIIIp) puede romperse como se describe en la presente para formar compuestos de la fórmula (XXXIX) y (XXXIXp), respectivamente. El grupo alcohol primario C-15 de los compuestos de la fórmula (XXXIX) y (XXXIXp) puede convertirse en R_5 utilizando los métodos descritos en la presente, en donde R_5 puede seleccionarse del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ $-C(=O)Z$; cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno, o variantes substituidas o no substituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo, y heteroarilo, y Z puede ser un halógeno. Después de la transformación de R_5, un compuesto de la fórmula (XVI) puede formarse como se describe arriba con respecto a los Esquemas 9-1, 9-2, 9-3, y 9-4. Un compuesto de la fórmula (XV) obtenido a través los métodos de los Esquemas 9-7 y/o 9-8 puede utilizarse entonces para sintetizar la Salinosporamida A o análogos de la misma siguiendo los Esquemas 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, y 7-11 como se describe en la presente.

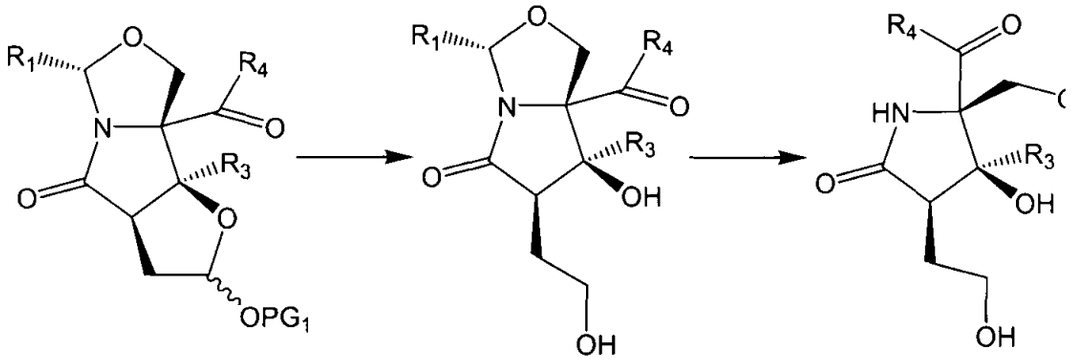
Esquema 9-7

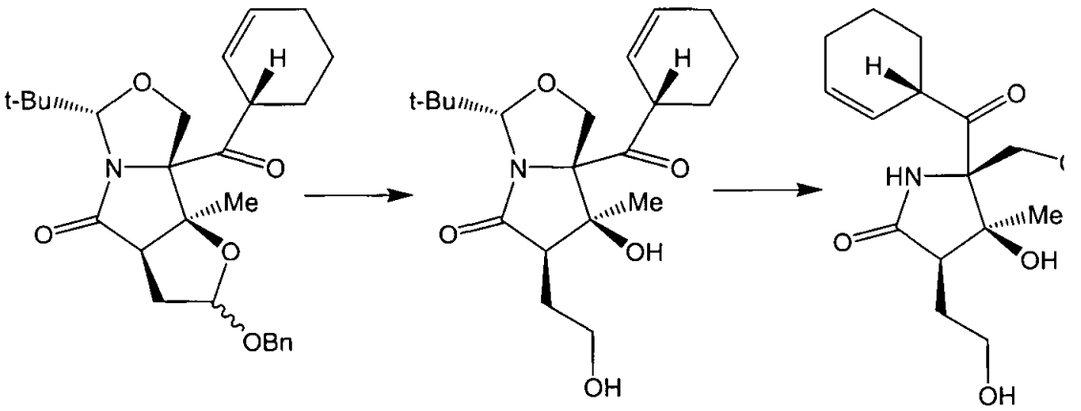

R1
O
R4
5
O
N
4
R3
O
2
O
OPG1
(XVII)
OH
13
(XXXVII)
15
(XXXIX)
HN
R5
(XX)
(XXI)
(XV)

Esquema 9-8



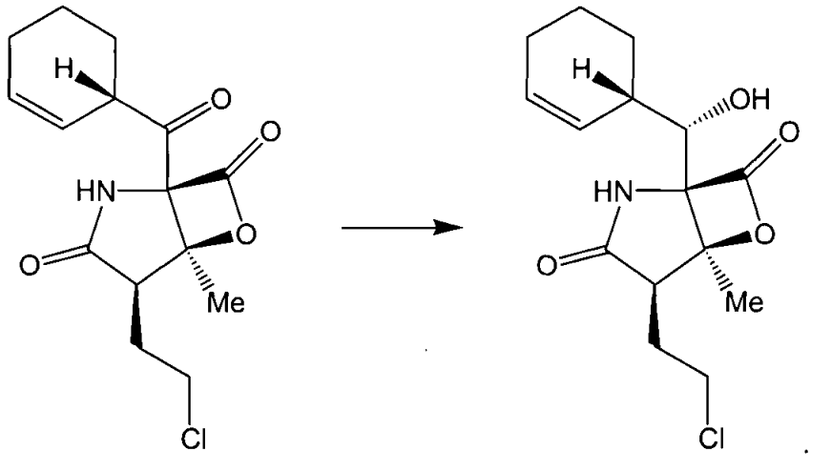
Se muestran abajo ejemplos de las estructuras y estereoquímica de los compuestos de las fórmulas (XXXVIII) y (XXXIX) (XXXIXp):





En algunas modalidades, los compuestos de la fórmula (XXXVIIIp) y (XXXIXp) pueden tener las mismas estructuras y/o estereoquímica que los compuestos no protegidos correspondientes de las fórmulas (XXXVIII) y (XXXIX) excepto que el grupo ceto carbonilo se protege con un grupo(s) protector(es) adecuado(s).

En una modalidad, Salinosporamida A (compuesto XVI-1A) puede obtenerse de un compuesto de la fórmula (XXII), en donde R_4 es 2-ciclohexenilo, R_3 es metilo y X es cloro.



(XXII-1) (XVI-1A)

En otra modalidad, el compuesto de la fórmula (XXII-1) puede convertirse en un compuesto de la fórmula (XVI-B). Si se desea, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 del compuesto de la fórmula (XVI-B) puede invertirse en una etapa única o un proceso de múltiples etapas para dar un compuesto de la fórmula (XVI-A), como se describe previamente en la presente.

Salinosporamida A o análogos de la misma también pueden obtenerse del compuesto de la fórmula (XXI) y/o (XXIp). En una modalidad, el hidroxi primario C-13 de los compuestos de las fórmulas (XXI) y (XXIp) puede modificarse siguiendo los procedimientos mostrados en los Esquemas 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, y 7-11 descritos en la presente. La reducción del grupo ceto C-5 a un grupo hidroxi utilizando un agente reductor apropiado (e.g., borohidruro de sodio) para producir Salinosporamida A o análogos de la misma puede tener

lugar en cualquier etapa mostrada en los Esquemas 7-6, 7-7, 7-8, 7-9, 7-10, y 7-11.

La estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse en cualquier momento utilizando uno de los métodos descritos en la presente o uno conocido por aquellos expertos en la materia. Por ejemplo, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse en el compuesto de la fórmula (XV). En una modalidad, la estereoquímica del hidroxi secundario C-5 puede invertirse en un proceso de una etapa como se describe en la presente (e.g., por una transformación Mitsunobu). La inversión también puede tener lugar en un proceso de múltiples etapas. En una modalidad, el grupo hidroxi secundario C-5 puede oxidarse utilizando un agente oxidante apropiado (e.g., periodinano Dess-Martin, TPAP/NMO, reactivo de oxidación Swern, PCC, o PDC) en un grupo ceto y después reducirse a un grupo hidroxi que utiliza un agente reductor adecuado tal como borohidruro de sodio. En otra modalidad, el grupo ceto puede reducirse a través de transformación enzimática selectiva. En ciertas modalidades, la enzima reductora es una cetoreductasa tal como KRED-EXP-C1A y/o KRED-EXP-B1Y.

En algunas modalidades, R_4 no puede ser 2-ciclohexenilo en ninguno de los compuestos y métodos descritos en la presente. En otras modalidades, R_4 es 2-ciclohexenilo en cualquiera de los compuestos y métodos

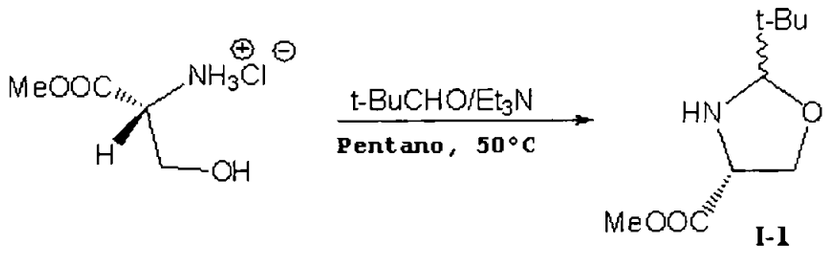
descritos en la presente. En algunas modalidades, R_4 no puede ser isopropilo en ninguno de los compuestos y métodos descritos en la presente. En otras modalidades, R_4 es isopropilo en cualquiera de los compuestos y métodos descritos en la presente.

EJEMPLOS

Los compuestos comercialmente disponibles se obtienen de Sigma-Aldrich y se utilizan sin purificación al menos que se establezca. Los espectros ^1H NMR, ^{13}C NMR, y ^1H-^1H COSY se registran a 500 MHz en un espectrómetro Bruker y los cambios químicos se dan en valores δ [ppm] con referencia al cloroformo pico de solvente residual ($CDCl_3$) a 7.24 y 77.00, respectivamente. Los datos LC-MS se obtienen de un Agilent HP1100 HPLC equipado con un detector Agilent PDA (la fase móvil fue una mezcla de CH_3CN y H_20) y sistema MSD. Las rotaciones ópticas se obtienen de polarímetro automático Autopol-III y el punto de fusión fue del aparato Mel-Temp.

EJEMPLO 1

SÍNTESIS DE (I-1)



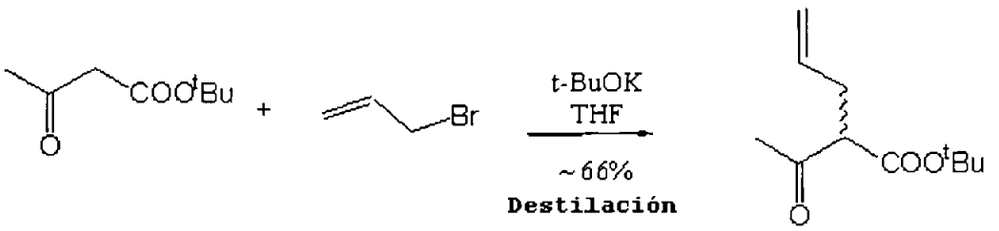
I-1

A una suspensión de hidrocloruro de metiléster D-

serina (25 g, 160.67 mmol) en pentano (800 mL) a temperatura ambiente se agregan aldehído de t-butilo (20.73 g, 241 mmol) y Et_3N (17.85 g, 176.74 mmol). La mezcla de reacción se refluye por 15 hrs a 50°C utilizando aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción resultante se enfría a temperatura ambiente, filtra a través de celita, y la torta de celita se enjuaga con pentano (2 x 40 mL). El filtrado combinado se concentra bajo presión reducida y seca bajo alto vacío para proporcionar el producto, **I-1** (24.5 g, 131 mmol, 81.5% de producción) como aceite claro, que puede utilizarse sin purificación adicional. El compuesto **I-1** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 2.

EJEMPLO 2

SÍNTESIS DEL PRECURSOR DE ÉSTER DEL COMPUESTO (II-1)



Método A

A una solución de t-butilacetoacetato (30 g, 0.19 mol) en THF seco (800 mL) a 0°C se agrega t-BuOK (23.41 g, 95% p/p, 0.21 mol) y la solución se agita por aproximadamente 15 minutos. Se agrega allilbromuro (18.39 g, 0.152 mol) y la solución se agita a 0°C por 15 min más. La mezcla de

reacción se deja entonces calentar a temperatura ambiente y se agita por aproximadamente 5 horas bajo una atmósfera de N_2. La mezcla de reacción anterior se enfría entonces a 0°C, templa 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 flash en gel de sílice (5 cm ID x 45 cm) utilizando un gradiente solvente 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 proporcionar el producto puro (14.5g, 0.073 mol, 38.5% de producción). Alternativamente, el producto crudo se purifica por destilación en fracciones (baño de aceite a 130°C, 90-95 °C bp) bajo alto vacío (12 mm Hg) para proporcionar el producto, el precursor de éster del compuesto (II-1) (66% de producción).

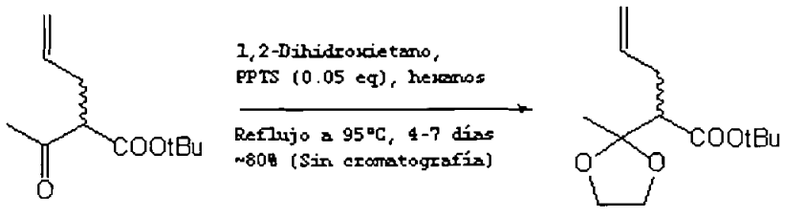
Método B

A una solución de t-BuOK (50g, 95% p/p, 0.42 mol) en THF seco (1.5 L) a 0°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. Se agrega lentamente allilbromuro (47g, 0.39mol) y la solución se agita a 0 °C por aproximadamente 20 horas. La mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente y se agita por 15 horas más. La mezcla de reacción se templa entonces con H_2O (1L) a 0°C y extrae con EtOAc (3 x 0.5 mL). La fase orgánica se seca

sobre $MgSO_4$ y concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por destilación en fracciones (baño de aceite a 130°C, 90-95 °C bp) bajo alto vacío (12 mm Hg) para proporcionar el producto, el precursor de éster del compuesto (II-1) (54 g, 0.27mol, 66% de producción). ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). Ver Figura 3.

EJEMPLO 3

SÍNTESIS DEL PRECURSOR DE ÉSTER PROTEGIDO DEL COMPUESTO (II-1)

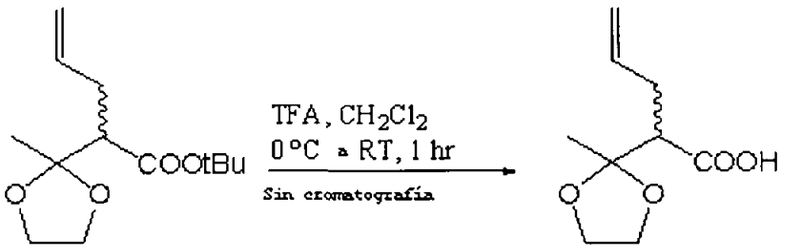


A una solución del precursor de éster (45 g, 0.23 mol) en hexanos (1.6 L) se agregan glicol de etileno (70.5 g, 1.15 mol) y PPTS (2.85 g, 0.011 mol). La mezcla de reacción se refluye a 95°C utilizando aparato Dean-Stark por 6 días (Nota: 28.5 g, 0.46 mol de glicol de etileno se agrega a la mezcla de reacción cada dos días para mantener su concentración), después se enfría a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutraliza entonces con 800 µL 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

proporcionar el producto, el precursor de éster protegido del compuesto (II-1) (44 g, 0.18 mmol, 80% de producción), que puede utilizarse por la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 4.

EJEMPLO 4

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (II-1)



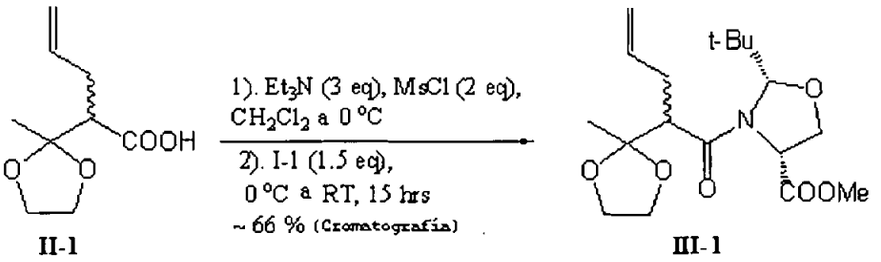
II-1

A una solución del éster con precursor de los residuos del grupo protector (28g, 0.115 mol) en CH_2Cl_2 (28 mL) a 0°C se agrega ácido trifluoroacético (TFA claro, 56 mL, 0.727 mol) y la solución se agita por aproximadamente 5 min. La mezcla de reacción se deja entonces calentar a temperatura ambiente y se agita por una hora. La mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (400 mL) y extrae con agua fría (3 x 300 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, concentra bajo presión reducida y seca bajo alto vacío por aproximadamente una hora (para remover el TFA residual) para proporcionar el producto, compuesto **II-1** (15.5g, 0.083 mol, 72% de

producción) como aceite amarillo claro, que puede utilizarse por la siguiente etapa sin purificación. El compuesto **II-1** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 5.

EJEMPLO 5

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (III-1)



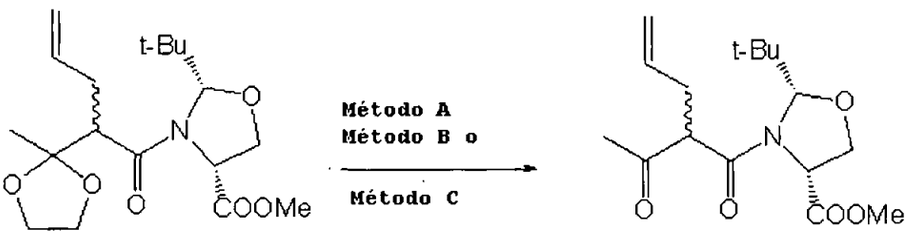
II-1 **III-1**

A una solución de compuesto **II-1** (4.8g, 25.81 mmol) en CH_2Cl_2 seco (200 mL) a 0°C se agregan Et_3N (7.82g, 77.42 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (5.89g, 51.62 mmol) y la solución se agita por aproximadamente 10 min. Después se agrega el compuesto **I-1** (5.31g, 28.4 mmol), la mezcla de reacción se deja calentar a temperatura ambiente lentamente y se agita por aproximadamente 15 hrs. Después la mezcla de reacción se templa con H_2O (200 mL) y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 100 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida para producir una mezcla de dos diastereómeros (3:2). Ver Figura 6b. El producto crudo

se purifica por cromatografía flash en sílice (3 cm ID x 30 cm) utilizando un gradiente solvente 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 proporcionar el producto, compuesto **III-1** (6g, 16.9 mmol, 65.5% de producción). El compuesto **III-1** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 6. MS (ESI) m/z 356 [M+H].

EJEMPLO 6

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (IV-1)



III-1 **IV-1**

Método A: A una solución de compuesto **III-1** (6 g, 16.9 mmol) en CH_3CN (350 mL) se agregan yoduro de sodio (3.3 g, 21.97 mmol) y heptahidrato de cloruro de cerio (III) (9.45 g, 25.35 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 60-65°C por 4 horas (el progreso de la reacción puede monitorearse por LC-MS). La mezcla de reacción anterior se templa entonces con agua (200 mL) y extrae con EtOAc (3 x 150 mL). La capa orgánica combinada (turbia) se concentra bajo presión reducida para remover todo el CH_3CN/EtOAc, dejando aproximadamente 20 mL de H_2O (parte soluble CH_3CN), que se

extrae además con EtOAc (100 mL). La capa orgánica se seca sobre Na_2SO_4, y concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto, **IV-1** (4.4 g, 14.2 mmol, 83.5% de producción) como una mezcla de dos diasterómeros (3:2). Ver Figura 7e. Si se desea, el producto puede utilizarse por la siguiente etapa sin purificación. El compuesto **IV-1** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) y NOESY ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figuras 7a y 7b. MS (ESI) m/z 312 [M+H]. Un residuo del producto se purifica además por HPLC de fase inversa utilizando columna C-18 (150 mm x 21 mm), y un sistema solvente isocrático de 40% acetonitrilo en H_2O a una velocidad de flujo de 14.5 mL/min para proporcionar diastereómeros individuales **IV-1A** y **IV-1B** como muestras puras. Los diastereómeros **IV-1A** y **IV-1B** se caracterizan por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figuras 7c y 7d.

Compuesto **IV-1A**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $[M+H]^+$.

Compuesto **IV-1B**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 $[M+H]^+$.

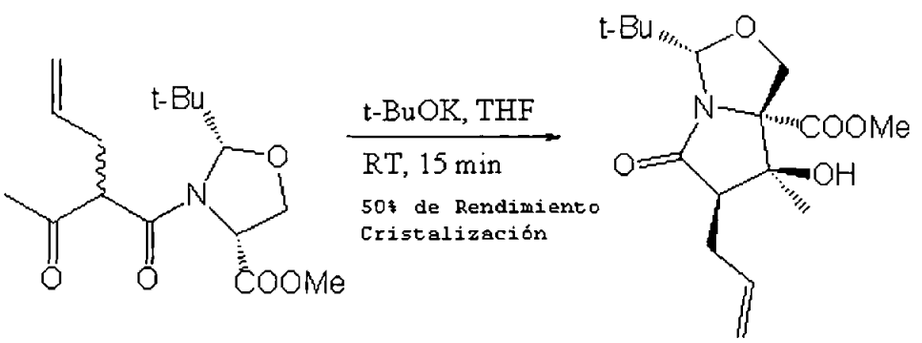
Método B: Una mezcla de compuesto **III-1** (175 mg, 0.493 mmol) y yodo (12.52 mg, 0.0493 mmol) en acetona (20 mL) se refluye a 56°C por una hora. La mezcla de reacción se enfría entonces a RT, la acetona se remueve bajo presión reducida, y el producto de reacción crudo se disuelve en CH_2Cl_2 (20 mL). La solución CH_2Cl_2 se enjuaga sucesivamente con 5% tiosulfato de sodio acuoso (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 toma de gel de sílice (2.5 cm ID x 6 cm) utilizando un gradiente solvente 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 proporcionar el producto, compuesto **IV-1** (97 mg, 0.312 mmol, 63.3% de producción).

Método C: Una mezcla de compuesto **III-1** (500 mg, 1.40 mmol) y $LiBF_4$ (200 mg, 2.1 mmol) en CH_3CN (6 mL, humectado con 2% H_2O) se agita a 70°C por 1.5 a 2 hrs (el progreso de la reacción puede monitorearse por LC-MS). La mezcla de reacción anterior se enfría entonces rápidamente a 0°C, filtra a través de una toma de sílice corta y concentra bajo presión reducida. El producto se purifica por cromatografía de columna en gel de sílice (1.25 cm ID x 5 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1 (50 mL) a 9:1 (50 mL) a 4:1 (50 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar el producto

purificado, compuesto **IV-1** (260 mg, 0.84 mmol, 60% de producción).

EJEMPLO 7

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (V-1A)



IV-1 **V-1A**

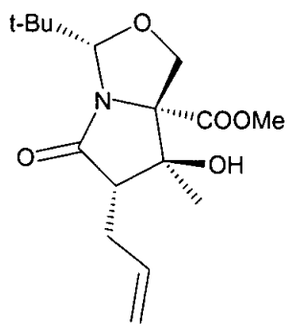
A una solución de compuesto **IV-1** (26 g, 83.6 mmol) en THF seco (2.7 L) a RT se agrega t-BuOK (4.68 g, 41.8 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT por 15 min bajo una atmósfera de N_2 y después se templa con H_2O (900 mL) y extrae con EtOAc (3 x 400 mL). La fase orgánica combinada se enjuaga con solución de salmuera saturada, seca sobre Na_2SO_4 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, donde se deja permanecer y cristalizar. Después de una hora, los cristales (1er cultivo) se separan al decantar la solución madre. Los cristales se enjuagan con éter (2 x 10 mL) y hexanos (2 x 10 mL). La solución madre combinada y enjuagues se concentran bajo

presión reducida y vuelven a disolver en 1:1 éter:hexanos (50 mL cada) y el proceso de cristalización se repite como se describe arriba. Los cristales (2do cultivo) se separan al decantar la solución madre. Los cristales se enjuagan con éter (2 x 10 mL) y hexanos (2 x 10 mL). Los dos cultivos de cristales se combinan para obtener compuesto **V-1A** (13.5 g, 43.4 mmol, 51.9% de producción por cristalización). La solución madre se cromatografía en una columna flash en gel de sílice (30 x 4 cm) utilizando gradiente solvente de 19:1 (500 mL) a 9:1 (1 L) a 17:3 (500 mL) EtOAc/hexanos para producir el compuesto **XXIX-1** (2.47 g), compuesto **V-1A** (3.05 g), compuesto **V-1B** (250 mg como una mezcla) y compuesto **V-1C** (1.81 g). Los dos cultivos de cristales se combinan para obtener un producción total de 63.6% del compuesto **V-1A**. El Compuesto **V-1A** se obtiene como un material cristalino sin color. Las estructuras de compuestos **V-1B**, **V-1C**, y **XXIX-1** se muestran abajo.

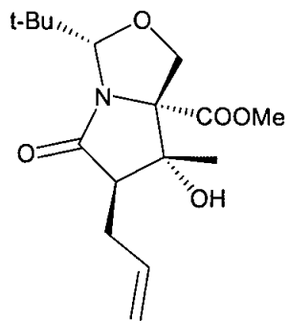
Compuesto **V-1A**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) (δ): 5.96 (m, 1H), 5.15 (br dd, J = 1.5, 17.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.50 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.10 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.96 (s, 1H), 1.30 (s, 3H), 0.87 (s, 9H). ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) (δ): 177.9, 171.8, 136.7, 116.6, 96.7, 80.4, 79.2, 68.0, 53.3, 52.6, 36.5, 27.9, 25.0 (3xCH_3), 23.0. M.P. 113-114°C (cristales obtenidos de 1:1;

éter dietílico:hexanos). $[\alpha]^{22}{}_{D}$ 8.4 (*c* 0.96, CH_3CN). MS (ESI) m/z 312 (M+H). Ver Figura 8.

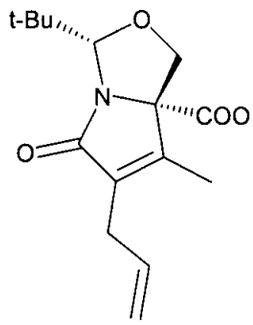
El compuesto **V-1A** también se caracteriza por ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) y ^1H - ^1H COSY NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figuras 9 y 10. La estructura del compuesto **V-1A** se confirma por cristalografía de rayos x, como se muestra en la Figura 11.



V-1B



V-1C



XXIX-1

Compuesto **V-1B**: Compuesto **V-1B** se purifica por HPLC de fase inversa utilizando el gradiente solvente de 30% a 70% CH_3CN/H_2O durante 30 min, a una velocidad de flujo de 14.5 mL/min para producir compuesto puro. ^1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) (δ): 5.88 (m, 1H), 5.09 (br dd, *J* = 1.5, 17 Hz , 2H), 4.9 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 4.2 (d, *J* = 9 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.68 (m, 1H), 2.51 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 1.29 (s, 3H), 0.89 (s, 9H). Ver Figura 25. MS (ESI) *m/z* 312 $[M+H]^+$. La estructura se confirma por cristalografía de rayos x, Figura 26.

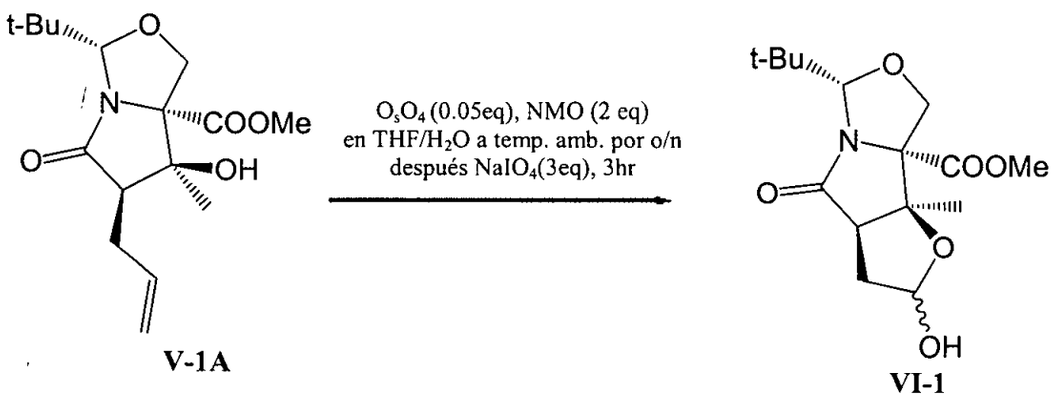
Compuesto **V-1C**: ^1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) (δ): 5.93

(m, 1H), 5.16 (br dd, J = 1, 17 Hz , 1H), 5.06 (br d, J = 10 Hz , 1H), 4.88 (s, 1H), 4.58 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.43 (dd, J = 6.3, 8.5 Hz, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). Ver Figura 27. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) (δ): 175.8, 171.5, 135.8, 116.9, 96.2, 80.9, 78.3, 68.8, 53.3, 52.6, 36.5, 28.8, 25.0, 20.2. Ver Figura 28. MS (ESI) m/z 312 $[M+H]^+$. La estereoquímica relativa se determina por NOESY, Figura 29.

Compuesto de **XXIX-1**: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 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 30. ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 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 31. MS (ESI) m/z 294 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 8

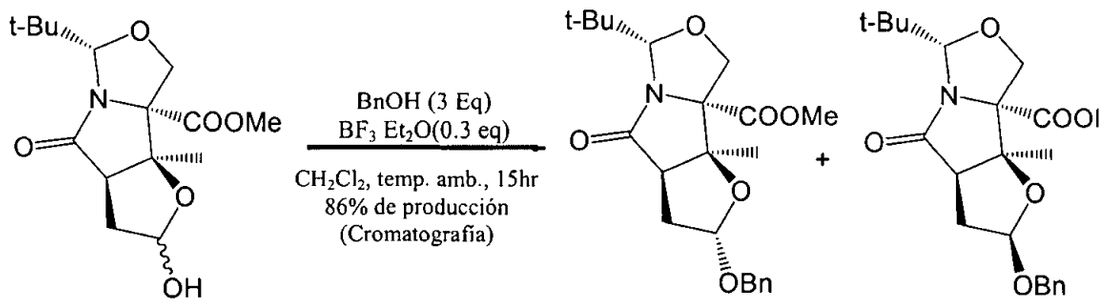
SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VI-1)



A una solución de compuesto **V-1A** (530 mg, 1.7 mmol) en THF/H_2O (1:1, 12 mL) se agregan NMO (50% p/p solución acuosa, 750 µL, 3.4 mmol) y OsO_4 (2.5% en peso en 2-metil-2-propanol, 1.1 mL, 0.085 mmol). La mezcla resultante se agita a RT por 17 horas. Después, $NaIO_4$ (250 mg, 1.16 mmol) se agrega a la mezcla de reacción anterior y se agita por 3 hrs más a 25°C. La mezcla de reacción se templa con $Na_2S_2O_3$ saturado (10 mL) y $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La capa orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida. El producto crudo se purifica por cromatografía flash en sílice (1.25 cm ID x 5 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1(50 mL) a 9:1 (50 mL) a 4:1 (50 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar compuesto **VI-1** (170 mg, 0.54 mmol, 94%) como una mezcla de diastereómeros. El compuesto **VI-1** se caracteriza por ^1H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 12. MS (ESI) m/z 314 [M+H].

EJEMPLO 9

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VII-1)



VI-1 **VII-1$_a$** **VII-1$_b$**

A una solución de compuesto **VI-1** (170 mg, 0.54 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 mL) se agrega BnOH (170 µl, 1.64 mmol) seguido por $BF_3.Et_2O$ (20 µl, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25 °C por 15 horas. Después Et_3N (100 µl, 0.7 mmol) se agrega a la mezcla de reacción anterior que se concentra directamente, seguido por cromatografía de columna flash de sílice (1.25 cm ID x 5 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1(50 mL) a 9:1 (50 mL) a 4:1 (50 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar compuesto **VII-1** $_a$ (83 mg, 0.21 mmol) y compuesto **VII-1**$_b$ (104 mg, 0.26 mmol). 86% de producción total de compuesto **VII-1**$_a$ y compuesto **VII-1** $_b$.

Compuesto **VII-1**$_a$: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) (δ): 7.30 (m, 5H), 5.24 (dd, *J* = 4.4, 6.3 Hz , 1H), 4.77 (s, 1H), 4.72 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.81 (ddd, *J* = 1.0, 6.3, 14.2 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.37 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). Ver Figura 13.

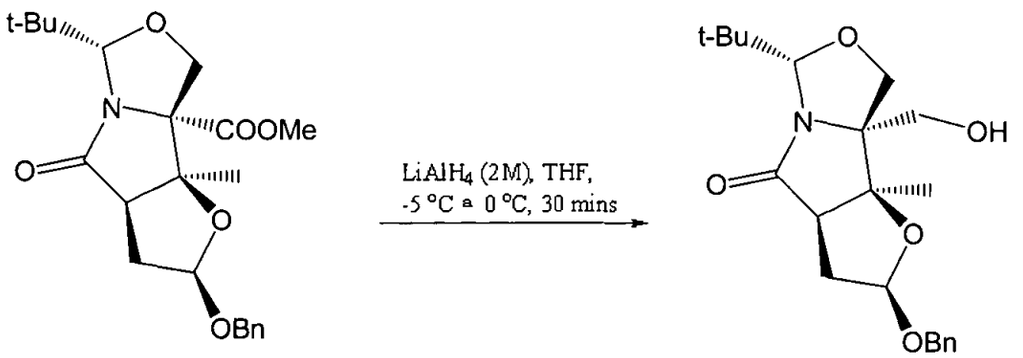
Compuesto **VII-1**$_b$: ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) (δ): 7.27 (m, 5H), 5.19 (d, *J* = 5.0 Hz , 1H), 4.65 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H),4.45 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.60 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.82 (s, 9H). MS (ESI) m/z 404 [M+H]. Ver Figura 14.

La estructura de compuesto **VII-1**$_b$ se confirma por

estructura de cristal, como se muestra en la Figura 15.

EJEMPLO 10

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VIII-1_b)

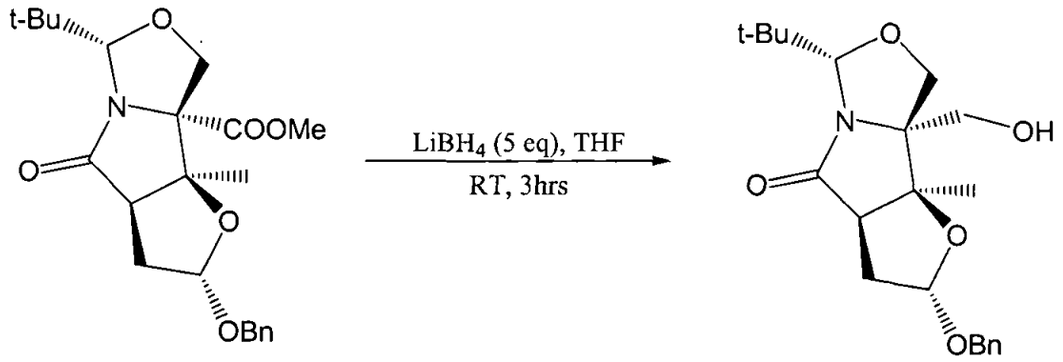


VII-1_b **VIII-1_b**

A una solución de compuesto **VII-1_b** (40 mg, 0.1 mmol) en THF seco (2 mL) a -20°C se agrega $LiAlH_4$ (2.0 M, 75 µl, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar hasta -5°C en 10 min y se agita por 20 min más. La mezcla de reacción se templa entonces con tartrato de sodio de potasio acuoso saturado (5 mL) y extrae con EtOAc (3 x 5 ml). La capa orgánica combinada se seca con $MgSO_4$ y concentra bajo presión reducida para producir un producto crudo que se purifica por cromatografía flash en sílice (columna 1.25 cm ID x 10 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1(50 mL) a 9:1 (100 mL) a 4:1 (200 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar el producto, compuesto **VIII-1_b** (19 mg, 0.051 mmol, 50% de producción). El compuesto **VIII-1_b** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 16. MS (ESI) *m/z* 376 [M+H].

EJEMPLO 11

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (VIII-1_a)

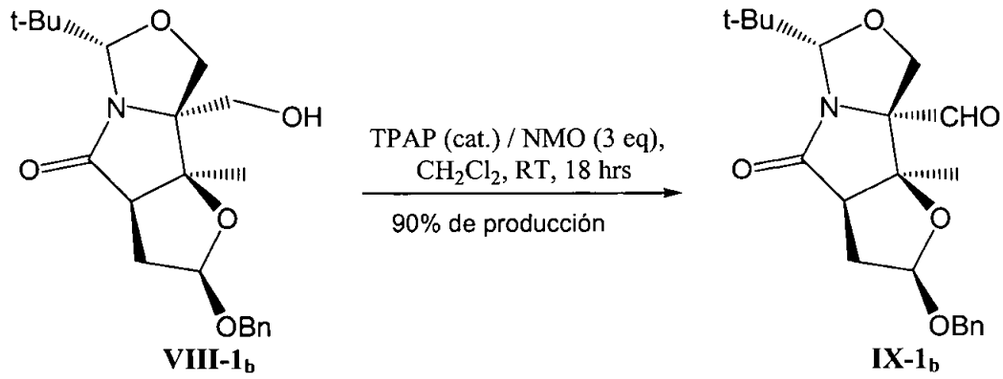


VII-1_a **VIII-1_a**

A una solución de compuesto **VII-1_a** (90 mg, 0.22 mmol) en THF seco (5 mL) se agrega borohidruro de litio (2M solución en THF, 558 uL, 1.1 mmol,) y agita a RT. Después de 15 minutos de agitación, metanol (100 uL) se agrega a la mezcla de reacción a RT (temperatura ambiente se mantiene al enfriar la mezcla de reacción con baño de agua). Después de 3 horas de agitación adicional, la mezcla de reacción se templa con H_2O (20 mL) y extrae con acetato de etilo (2 x 20 mL). La capa orgánica combinada se enjuaga con salmuera (20 mL), seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto, compuesto **VIII-1_a** como aceite claro (75 mg, 0.2 mmol, 90.9% de producción), que puede utilizarse en la siguiente etapa sin ninguna cromatografía de columna. El compuesto **VIII-1_a** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 17. MS (ESI) m/z 376 [M+H] y 398 [M+Na].

EJEMPLO 12

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (IX-1_b)

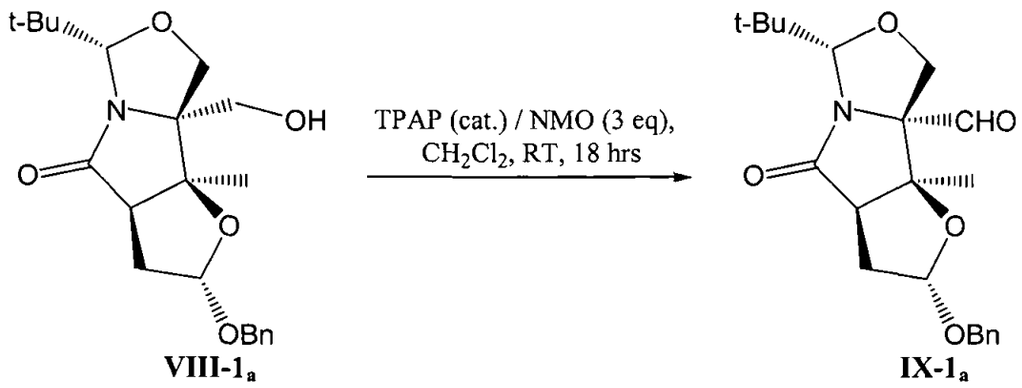


VIII-1_b **IX-1_b**

A una solución de **VIII-1_b** (30 mg, 0.08 mmol) en CH_2Cl_2 seco (1 ml) se agregan NMO (28 mg, 0.24 mmol) y TPAP (3.0 mg, 0.008 mmol). La mezcla resultante se agita a RT por 18 horas. La mezcla de reacción se concentra entonces y purifica por cromatografía flash en sílice (columna 1.25 cm ID x 10 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1 (50 mL) a 9:1 (100 mL) a 17:3 (200 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar el producto, compuesto **IX-1_b**, como aceite claro (27 mg, 0.072 mmol, 90% de producción). El compuesto **IX-1_b** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 18. MS (ESI) *m/z* 374 [M+H].

EJEMPLO 13

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (IX-1_a)

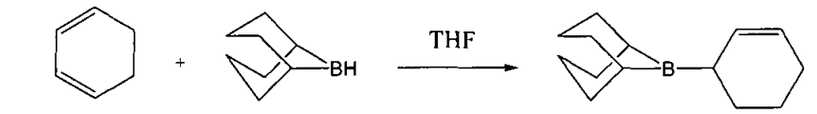


VIII-1_a **IX-1_a**

A una solución de alcohol, compuesto **VIII-1_a** (40 mg, 0.107 mmol) en CH_2Cl_2 seco (3 ml) se agregan NMO (37.5 mg, 0.32 mmol) y TPAP (3.78 mg, 0.01 mmol). La mezcla de reacción se agita a RT por 18 horas. La mezcla de reacción anterior se concentra entonces y purifica por cromatografía flash en sílice (columna 2.5 cm ID x 6 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1(50 mL) a 9:1 (100 mL) a 17:3 (200 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar el producto, compuesto **IX-1_a**, como un sólido blanco (34 mg, 0.091 mmol, 85.5% de producción). El compuesto **IX-1_a** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 19. MS (ESI) m/z 374 [M+H] y 396 [M+Na].

EJEMPLO 14

SÍNTESIS DE 9-CICLOHEX-2-ENIL-9-BORABICICLO[3.3.1]NONANO

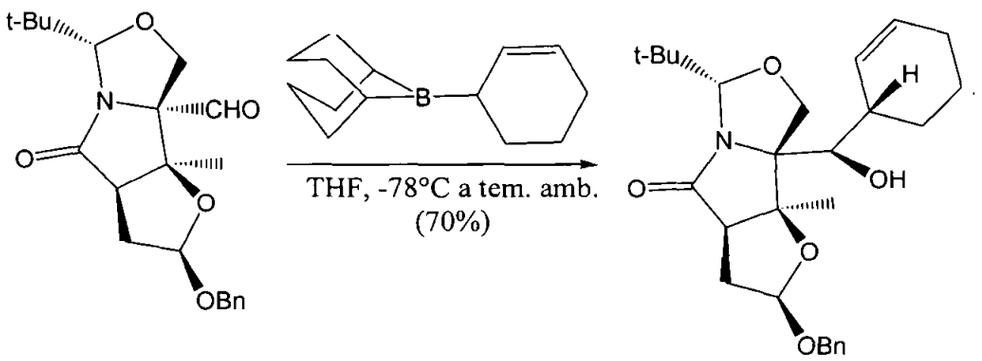


Cicloexa-1,3-dieno 9-BBN 9 ciclohex-2-enil-9-BBN

A una solución de 9-borabiciclo[3.3.1]nonano (9-BBN) en THF (0.5 M, 10.0 ml, 5.0 mmol) se agrega 1,3-ciclohexadieno (97%) (490 µl, 5.0 mmol) y se agita por 24 hrs a RT para proporcionar una solución de 9-ciclohex-2-enil-9-BBN en THF (0.5 M) que se utiliza directamente para acoplarse con el compuesto de la fórmula **IX-1**.

EJEMPLO 15

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (X-1_bB)



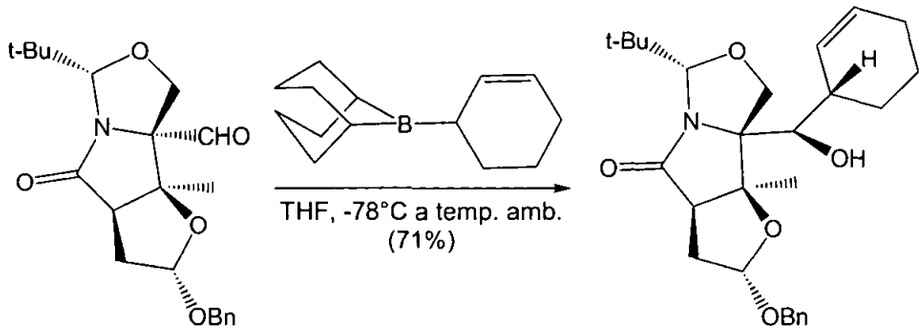
IX-1_b **X-1_bB**

A una solución de compuesto **IX-1_b** (20 mg, 0.053 mmol) en THF (0.5 ml) a -78°C se agrega la solución de 9-ciclohex-2-enil-9-BBN (ver Ejemplo 12) en THF (0.5 M, 320 µl, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se deja calentar a RT durante 1.5 hr y se agita por 10 hrs más a RT. Etilamina (16 µl, 0.265 mmol) se agrega entonces a la mezcla de reacción

anterior, y la agitación se continúa por 16 hrs más a RT. La mezcla de reacción se concentra entonces bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en sílice (columna 1.25 cm ID x 10 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1(50 mL) a 9:1 (100 mL) a 17:3 (200 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar el producto, compuesto **X-1$_b$B**, como un sólido blanco (17.0 mg, 0.037 mmol, 70.4%) que se cristaliza de hexanos/etiléter (1:1). El compuesto **X-1$_b$B** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 20 y 21. La estructura de compuesto **X-1$_b$B** se confirma por estructura de cristal de rayos X. Ver Figura 22. MS (ESI) m/z 456 [M+H] y 478 [M+Na].

EJEMPLO 16

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (X-1$_a$B)



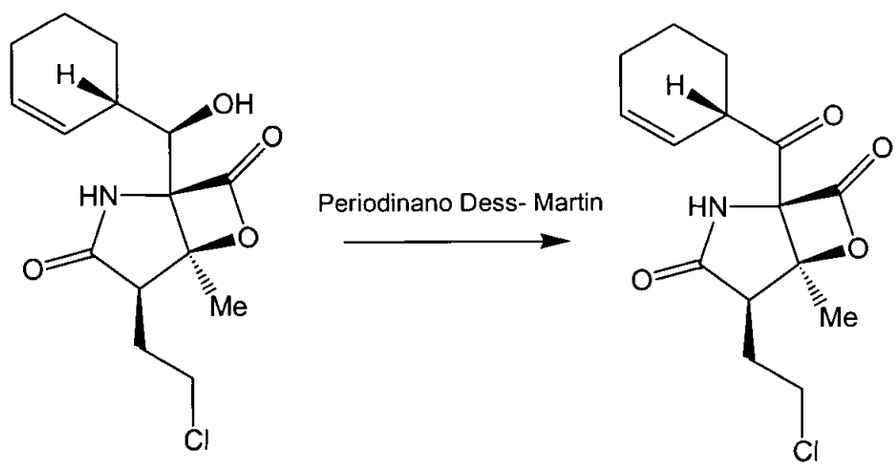
IX-1$_a$ **X-1$_a$B**

A una solución de aldehído, compuesto **IX-1$_a$**, (60 mg, 0.161 mmol) en THF (2.0 mL) a -78°C se agrega la solución de 9-ciclohex-2-enil-9-BBN en THF (0.5 M, 0.96 mL, 0.48 mmol)

y la mezcla de reacción se deja calentar a RT durante 1.5 hr y se agita por 10 hrs más a RT. Etilamina (50 µl, 0.81 mmol) se agrega entonces a la mezcla de reacción anterior, y la agitación continúa por 16 hrs más a RT. La mezcla de reacción se concentra entonces bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica por cromatografía flash en sílice (columna 1.25 cm ID x 10 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1(50 mL) a 9:1 (200 mL) de hexanos/EtOAc para proporcionar un producto puro, un compuesto **X-1$_a$B** (52.0 mg, 0.114 mmol, 70.9%). El compuesto **X-1$_a$B** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 23 y 24. MS (ESI) m/z 456 [M+H] y 478 [M+Na].

EJEMPLO 17

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXII-1)



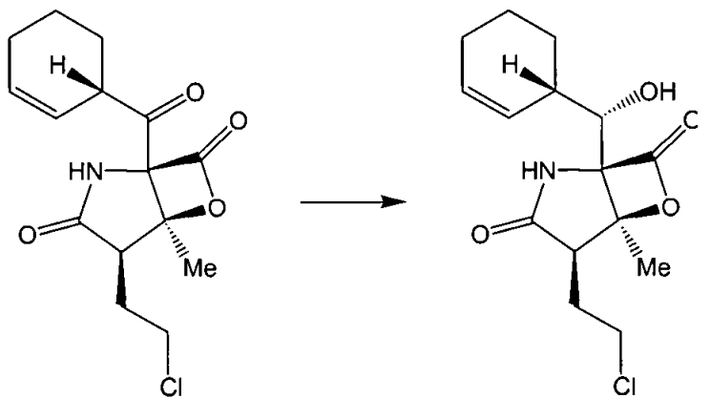
XVI-1B **XXII-1**

A una solución de compuesto **XVI-1B** (3.5 mg, 11.2 µmol) en CH_2Cl_2 (1 ml) en un frasco de muestreo (20 ml) se

agregan periodinano Dess-Martin (23.7 mg; 56 µmol) y una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se agita a RT por aproximadamente 16 horas. El progreso de la reacción se monitorea por HPLC analítico. La mezcla de reacción se filtra entonces a través de un filtro de membrana (0.2 µm) y purifica por HPLC de fase normal utilizando una columna de Sílice Phenomenex Luna 10u (25 cm x 21.2 mm ID), detector ELSD, un gradiente solvente de 25% a 80% EtOAc/hexanos durante 19 min, 80 a 100% EtOAc/hexanos durante 1 min, manteniendo a 100% EtOAc por 5 min, a una velocidad de flujo de 14.5 ml/min para proporcionar un compuesto puro de la fórmula **XXII-1**. ^{1}H NMR (DMSO-d_6, 500 MHz) δ 1.54 (s, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.66-1.70 (m, 1H), 1.73-1.80 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 2.0-2.11 (m, 2H), 3.09 (t, 1H, J = 7.0 Hz), 3.63 (brs, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 5.50 (dd, 1H, J = 2, 10 Hz), 5.92 (dd, 1H, J = 2.5, 10 Hz), 9.70 (s, 1H, NH); MS (ESI), m/z 312 $(M+H)^+$ y 334 $(M+Na)^+$.

EJEMPLO 18

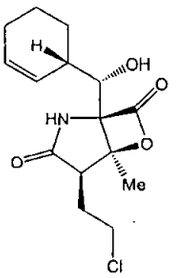
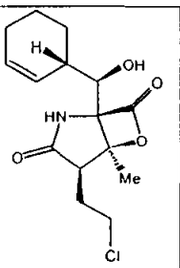
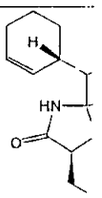
SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XVI-1A) A TRAVÉS DE REDUCCIÓN QUÍMICA



XXII-1 **XVI-1A**

El compuesto de la fórmula **XVI-1A** se sintetiza al reducir el grupo ceto del compuesto de la fórmula **XXII-1** con un(os) agente(s) reductor(es) común(es) bajo varias condiciones de reacción como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1[a]

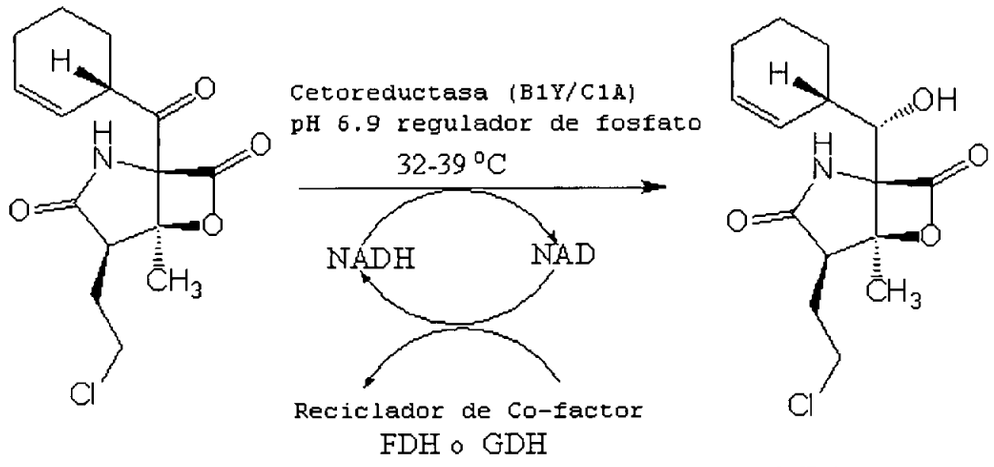
Condiciones de la Reacción				Proporción de Producto		
$NaBH_4$ # eq	Solvente[b]	Temp en °C	Tiempo en min	 (XVI-IA)	 (XVI-IB)	
1	Monoglime + 1% agua	- 78	14	5	95	0
1	Monoglime + 1% agua	- 10	14	30	50	20
1	Monoglime + 1% agua	0	14	33.3	33.3	33
2	Monoglime + 1% agua	RT	8	50	0	5(
1	Monoglime + 1% agua	RT	8	45	10	4:
0.5	Monoglime + 1% agua	RT	8	50	50	0
0.25	Monoglime + 1% agua	RT	8	50	50	0
1	IPA + 1% agua	RT	10	50	0	5(
0.5	IPA + 1% agua	RT	12	60	10	3(
0.25	IPA + 1% agua	RT	8	50	40	1(
0.25	IPA + 5% agua	RT	8	10	0	1(
0.5	IPA	RT	8	40	50	1(
0.5	IPA	0	8	30	70	0
0.25	IPA	RT	8	Sin reacción		
1	THF + 1% agua	RT	10	50	0	5(
0.5	THF + 1% agua	RT	12	50	50	(
0.25	THF + 1% agua	RT	8	30	70	(
1 + LiCl	Monoglime + 1% agua	- 78	10	5	95	(
1 + LiCl	Monoglime + 1% agua	0	10	27.2	36.4	36.
1 + LiCl	Monoglime + 1% agua	10	10	10	30	6(
1 + $CeCl_3$	Monoglime + 1% agua	- 78	10	5	95	0
1 + $CeCl_3$	Monoglime + 1% agua	0	10	25	50	2:
1 + $CeCl_3$	Monoglime + 1% agua	10	10	20	60	2(

[a] Poca o nada de degradación del producto se observa utilizando los siguientes reactivos. 1. $NaBH_4$ en 10% Al_2O_3 Básico, 2. K-Selectrida, 3. KS-Selectrida, 4. BTHF-(R)-CBS, 5. BTHF-(S)-CBS, 6. $NaBH(OAc)_3$, 7. $(CH_3)_4NBH(OAc)_3$, y 8. iPrMgCl;

[b] Se forman derivados de éster de etilo y metilo cuando se utilizan EtOH y MeOH, respectivamente.

EJEMPLO 19

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XVI-1A) DE COMPUESTO (XXII-1) A TRAVÉS DE REDUCCIÓN ENZIMÁTICA



XXII-1 **XVI-1A**

Método A: Compuesto **XXII-1** se somete a reducción enzimática utilizando cetoreductasas KRED-EXP-C1A y KRED-EXP-B1Y (BioCatalytics, Pasadena CA). 20 mM de compuesto **XXII-1** (62 mg, agregados como una solución DMSO, 0.4 mL), 60 mg de KRED-EXP-C1A o KRED-EXP-B1Y, 50 mM formato de sodio 1 mM NAD+ y 30 mg de FDH-101 se disuelven en 10mL de regulador de

fosfato (150 mM, pH 6.9). La reacción se agita a 30 °C por 1 hora antes de que se extraiga con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se evaporan hasta secarse utilizando un vacío-velocidad dando el producto, compuesto **XVI-1A**, como un polvo blanco sólido. Análisis HPLC (columna de fase inversa C18 (ACE C18, 5 m 150 X 4/6 nm)) y NMR solamente mostraron la formación de **XVI-1A**, como se muestra en la Tabla 2. Tanto KRED-EXP-C1A como KRED-EXP-B1Y mostraron la formación del producto. No se observa formación detectable del otro alcohol diastereomérico, compuesto de la fórmula **XVI-1B**.

TABLA 2

Cetoreductase	XXII-1	XVI-1A	XVI-1B
KRED-EXP-C1A	18%[1]	82%	Sin detectar
KRED-EXP-B1Y	21%[1]	79%	Sin detectar

[1]Incluye una impureza menor similar al compuesto (**XXII-1**) en la producción calculada

Las reacciones Reactions (escala de 10-100 mg) se realizan en KRED-EXP-C1A y KRED-EXP-B1Y utilizando glucosa y dehidrogenasa de glucosa (GDH) como un reciclador de cofactor a pH 6.9 (Método B es el procedimiento optimizado). Los productos se extraen con EtOAc y analizan por HPLC. Los resultados se muestran en la Tabla 3.

TABLA 3

XXII-1 (mg)	Cetoreductase # eq (p/p)		GDH #eq (p/p)	% Solvente en agua	Tiempo (h)	% Conversión[a,b] de XXII-1 a XVI-1A
10	C1A	1	0.5	~20% DMSO	1	70
10	C1A	1	0.1	~20% DMSO	1	70
10	C1A	1	0.1	~20% DMSO	2	85
10	C1A	1	0.1	~20% DMSO	3	90
100	C1A	1	0.1	~20% DMSO	1	70
100	C1A	1	0.1	~20% DMSO	3	80[c]
50	C1A	1	0.1	~20% DMSO	4	90[c]
10	B1Y	1	0.1	~20% DMSO	1	90
10	B1Y	1	0.1	50% t-BuOAc	1 20	40 50
10	B1Y	1	0.1	50% n-BuOAc	1 24	0 20
10	B1Y	1	0.1	50% TBME	1 24	5 80
10	B1Y	2	0.2	~20% DMSO	0.67	95
10	C1A	2	0.2	~20% DMSO	0.67	70
20	B1Y	2	0.2	~20% DMSO	0.67	95[d]
50	B1Y	2	0.2	~20% DMSO	0.67	90[e]

[a]A pH 6.9 utilizando GDH, NAD, glucosa

[b]En base a análisis HPLC del extracto orgánico

[c]40% de producción recuperada después de la purificación por

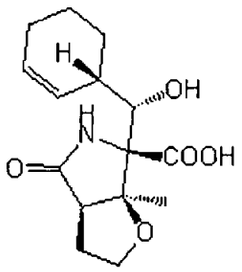
cromatografía de columna flash. Se detecta algo del producto de descomposición en la capa acuosa.

[d]90% de producción recuperada después de la purificación por cromatografía de columna flash

[e]85% de producción recuperada después de la purificación por cristalización

Como se muestra en la Tabla 3, cuando cetoreductasa KRED-EXP-C1A se utiliza, la conversión de **XXII-1** a **XVI-1A** fue del 70% completa después de 1 h en escala de 10 mg. En base al análisis HPLC del extracto orgánico, la conversión fue del 90% completa cuando el tiempo de reacción se incrementó a 3 h, pera la evaluación subsiguiente del extracto acuoso reveló que un residuo del producto se ha descompuesto, el cual es un producto de hidrólisis esperado que se forma en solución acuosa. El producto de descomposición tiene la estructura mostrada abajo. La descomposición se minimiza cuando se utilizan las soluciones bifásicas (50% t-BuOAc acuoso, n-BuOAc, TBME), la el por ciento de conversión generalmente fue muy bajo aún con tiempos de reacción más largos (20-24 h), excepto en 50% TBME acuoso. De las dos cetoreductasas, cetoreductasa KRED-EXP-B1Y fue superior a KRED-EXP-C1A en la conversión de **XXII-1** a **XVI-1A**. El duplicado de las concentraciones de KRED-EXP-B1Y y GDH y disminución del tiempo de reacción resultó en mejores rendimientos y descomposición mínima del producto (2-5%).

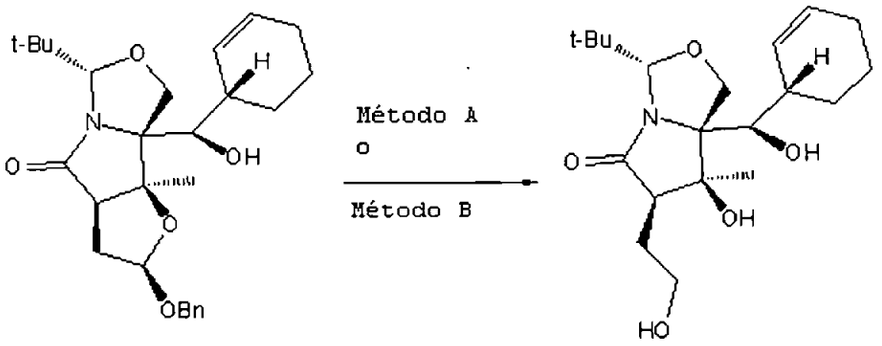
Producto de descomposición:



Método B: ver Ejemplo 31.

EJEMPLO 20

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXIII-1B) A TRAVÉS DE (X-1_bB)



Método A: 1) HCl (0.5 M); 2) $NaBH_4$

Método B: 1) Na/NH_3 (liq.); 2) $NaBH_4$

X-1_bB **XXIII-1B**

Método A: A una solución de **X-1_bB** (400 mg, 0.88 mmol) en THF (20 mL) se agrega HCl acuoso (0.5 M, 2 mL). La mezcla de reacción se calienta a 60 °C y se agita por 10 hrs a esta temperatura. La mezcla de reacción anterior se diluye con H_2O (20 mL), después se extrae con EtOAc (2 X 20 mL) y CH_2Cl_2 (3 X 20 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre

$MgSO_4$ y concentra bajo presión reducida. El residuo crudo se vuelve a disolver en THF /H_2O ((2:1; 22.5 mL), después $NaBH_4$ (100 mg, 2.63 mmol) se agrega y agita a 25 °C por 30 min. La mezcla de reacción se diluye con H_2O (20 mL) y extrae con EtOAc (2 X 20 mL) y CH_2Cl_2 (3 X 20 mL), y la fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y concentra bajo presión reducida para proporcionar **XXIII-1B** como sólido blanco crudo (260 mg, 81%) que puede utilizarse en la siguiente etapa sin purificación. El compuesto **XXIII-1B** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 32 y 33. MS (ESI) *m/z* 368.3 $[M+H]^+$.

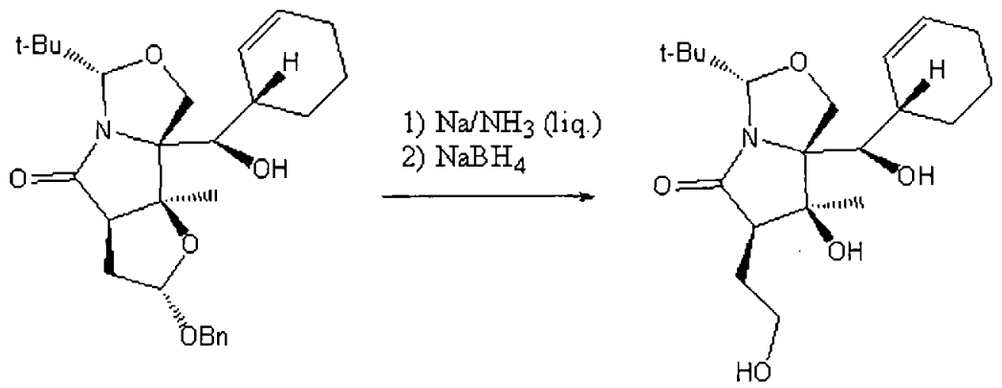
Método B: Metal de sodio (Na, 30mg, 1.30 mmol) se disuelve en amoniaco líquido (3 mL) a -78°C y la mezcla azul obscuro resultante se agita por 5 min. Una solución de **X-1$_b$B** (30mg, 0.066 mmol) en THF seco (0.5 ml) se agrega lentamente a la mezcla de reacción anterior y agita a -78°C por 2 hrs más. Cloruro de amonio sólido (NH_4Cl, 40mg) se agrega lentamente a la mezcla de reacción, que se deja entonces calentar a RT (al remover el baño frío de acetona seca). Se evapora el amoniaco durante el calentamiento. El residuo blanco se enjuaga con salmuera y extrae con EtOAc. La fase orgánica se concentra para proporcionar hemiacetal crudo, que se utiliza directamente en la siguiente reacción sin purificación.

A una solución del hemiacetal de arriba en THF:H_2O

(2:1; 1.5 mL) se agrega $NaBH_4$ (8 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agita por 1 hr a RT y después se diluye con salmuera y extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$, concentra bajo presión reducida y purifica por cromatografía flash en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 30%) para proporcionar triol **XXIII-1B** como aceite claro (18 mg, 0.049 mmol, 74.2% de producción durante dos etapas). El compuesto **XXIII-1B** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 32 y 33. MS (ESI) *m/z* 368.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 21

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXIII-1B) A TRAVÉS DE (X-1_aB)



X-1_aB **XXIII-1B**

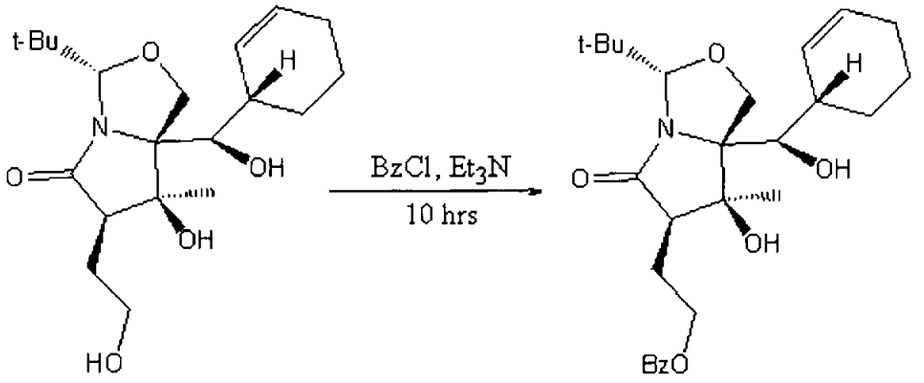
Metal de sodio (Na, 20mg, 0.88 mmol) se disuelve en amoniaco líquido (3ml) a -78°C y la mezcla azul obscuro resultante se agita por 5 min. Una solución de compuesto **X-1_aB** (20mg, 0.044 mmol) en THF seco (0.5 ml) se agrega lentamente a la mezcla de reacción anterior y agita a -78°C

por 2 hrs más. Cloruro de amonio sólido (NH_4Cl, 30mg) se agrega lentamente a la mezcla de reacción, que se deja entonces calentar a RT (al remover el baño frío de acetona seca). Se evapora el amoniaco durante el calentamiento. El residuo blanco se enjuaga con salmuera y extrae con EtOAc. La fase orgánica se concentra bajo presión reducida para proporcionar hemiacetal crudo que se utiliza directamente en la siguiente reacción sin purificación.

A una solución del hemiacetal de arriba en THF:H_2O (2:1; 1.5 ml) se agrega $NaBH_4$ (5 mg, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agita por 1 hr a RT y después se diluye con salmuera y extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca con $MgSO_4$, concentra bajo presión reducida y purifica por cromatografía flash en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 30%) para proporcionar triol **XXIII-1B** como aceite claro (11.3 mg, 0.031 mmol, 70% de producción durante dos etapas). Los espectros ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz) fueron los mismos como se muestra en las Figuras 32 y 33, respectivamente. MS (ESI) m/z 368.3 [M+H].

EJEMPLO 22

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXIV-1B) A TRAVÉS DE (XXIII-1B-Bz)

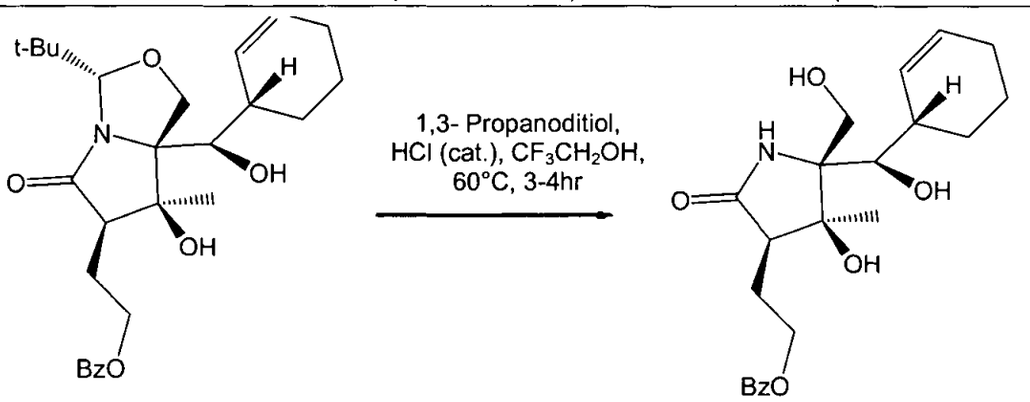


XXIII-1B **XXIV-1B-Bz**

A una solución de **XXIII-1B** (120 mg, 0.33 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agregan Et_3N (120 µl, 0.86 mmol) y cloruro de benzoilo (BzCl, 60 µl, 0.52 mmol). La mezcla de reacción se agita a 25 °C por 10 hrs. Después la mezcla de reacción se concentra directamente bajo presión reducida y el producto resultante se purifica por cromatografía flash en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 30%) para proporcionar **XXIV-1B-Bz** (136 mg, 0.29 mmol, 87%). El compuesto **XXIV-1B-Bz** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 34. MS (ESI) *m/z* 472.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 23

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXV-1B-Bz) A TRAVÉS DE (XXIV-1B-Bz)

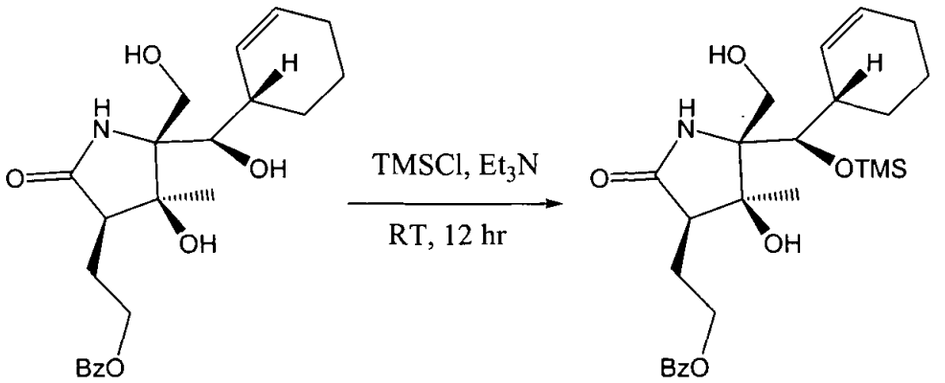


XXIV-1B-Bz **XXV-1B-Bz**

A una solución de **XXIV-1B-Bz** (136 mg, 0.29 mmol) en CF_3CH_2OH (2 mL) se agregan 1,3-propanoditiol (200 µl, 2 mmol) y una cantidad catalítica de HCl acuoso (12N, 10 µL). La mezcla de reacción se agita a 60 °C por 3-4 hr, concentra bajo presión reducida y el producto crudo resultante se purifica entonces por cromatografía flash en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para proporcionar **XXV-1B-Bz** (110 mg, 0.27 mmol, 94%). El compuesto **XXV-1B-Bz** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 35 y 36. MS (ESI) *m/z* 404.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 24

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXVp-1B-Bz-TMS) A TRAVÉS DE (XXV-1B-Bz)

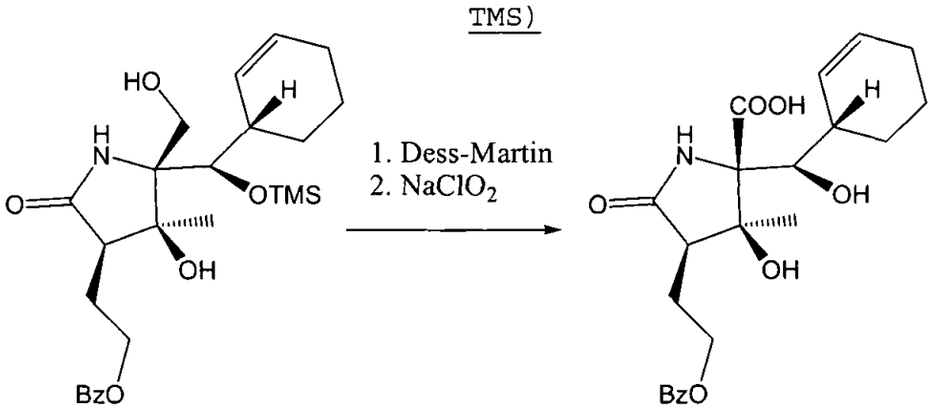


XXV-1B-Bz **XXVp-1B-Bz-TMS**

A una solución de **XXV-1B-Bz** (70 mg, 0.17 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL) se agregan Et_3N (480 µL, 3.47 mmol) y TMSCl (220 µL, 1.74 mmol) y la solución se agita a 25 °C por 12 hrs. La reacción se templa con $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 mL) y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre $MgSO_4$, concentra bajo presión reducida y después se purifica por cromatografía flash en sílice (EtOAc en hexanos, 20% a 80%) para proporcionar **XXVp-1B-Bz-TMS** (44 mg, 0.093 mmol, 53% de producción). El compuesto **XXVp-1B-Bz-TMS** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 37 y 38. MS (ESI) *m/z* 476.3 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 25

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXVI-1B-Bz) A TRAVÉS DE (XXVp-1B-Bz-TMS)



XXVp-1B-Bz-TMS **XXVI-1B-Bz**

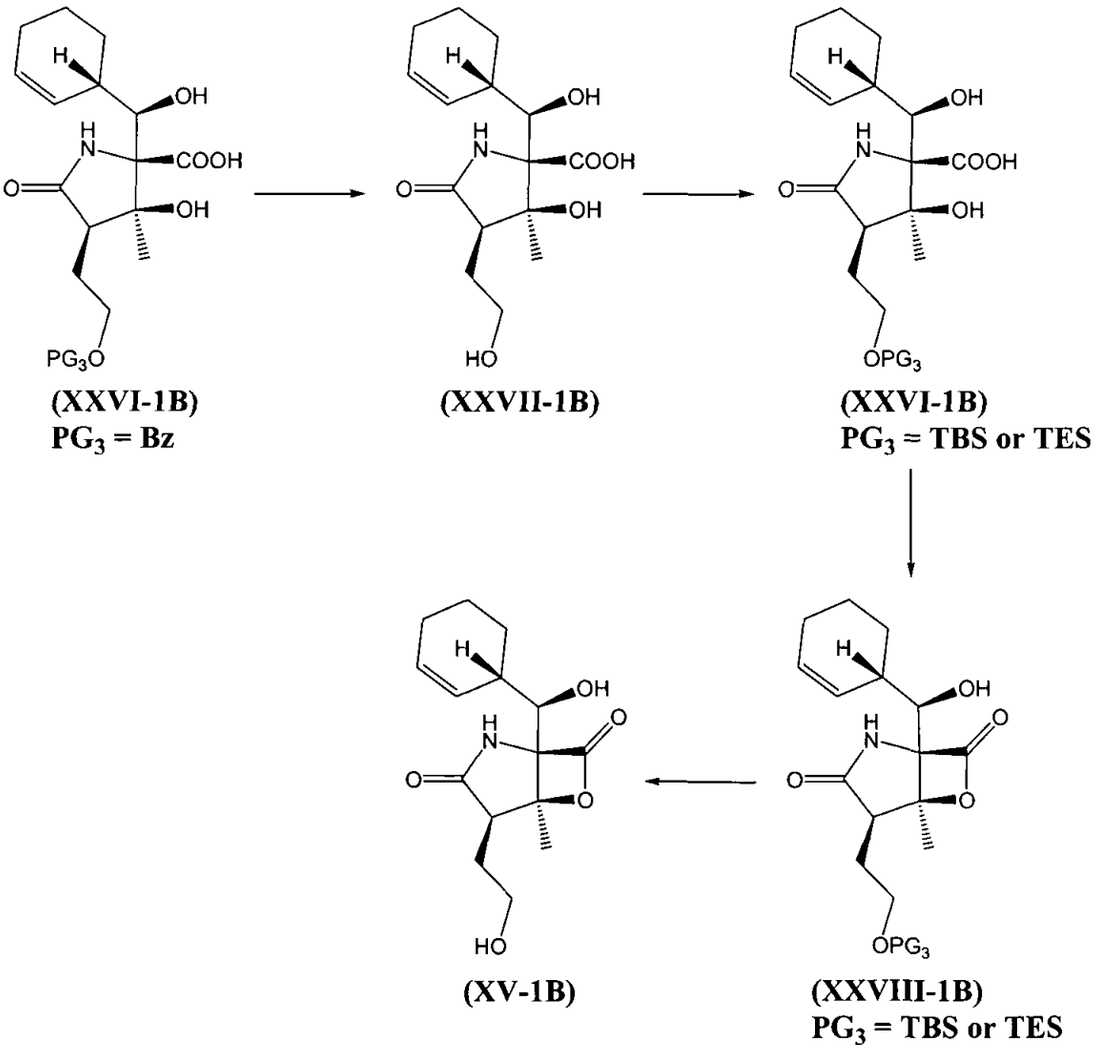
A una solución de **XXVp-1B-Bz-TMS** (120 mg, 0.25 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) se agrega periodinano Dess-Martin (118 mg, 0.278 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 25 °C por 2 hrs. La reacción se templa con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (3 mL) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (2 mL) y extrae con CH_2Cl_2 (2 x 5 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre $MgSO_4$ y concentra bajo presión reducida para proporcionar el aldehído crudo como un polvo blanco que se utiliza por la siguiente etapa sin purificación.

A una solución del aldehído de arriba recientemente preparado en t-BuOH/H_2O (2:1; 4.5 mL) se agrega NaH_2PO_4 (400 mg, 3.33 mmol) y la mezcla de reacción se enfría a 0 °C. Después 2-metil-2-buteno (2M en THF, 3.70 mL, 7.57 mmol) y $NaClO_2$ (175 mg, 1.93 mmol) se agregan secuencialmente y agita a 0 °C por 1.5 hrs. La mezcla de reacción se diluye entonces

con salmuera (5 mL) y extrae con EtOAc (2 x 5mL). La fase acuosa se acidifica con HCl (0.5 M) a pH 3.0 y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 5 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre $MgSO_4$ y concentra bajo presión reducida para producir un residuo de sólido blanco que se purifica por HPLC de fase inversa utilizando una columna ACE 5µ C18 (150 x 21 mm ID) y un gradiente solvente de 10% a 100% CH_3CN/H_2O/0.05%TFA durante 22 min, manteniendo al 100% CH_3CN/0.05%TFA por 3 min a una velocidad de flujo de 14.5 mL/min para proporcionar el ácido carboxílico **XXVI-1B-Bz** (66 mg, 0.16 mmol, 62.6% de producción durante dos etapas). El ácido carboxílico **XXVI-1B-Bz** se caracteriza por ^{1}H-NMR (CD_3OD, 500 MHz), y ^{13}C-NMR (CD_3OD, 125 MHz). Ver Figuras 39 y 40. MS (ESI) *m/z* 418.2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO 26

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XV-1B) A TRAVÉS DE (XXVI-1B-Bz)



Método A: 1) K_2CO_3, MeOH; H^+; 2) TBSCl, imid.; 3) BOPCl; 4) HF.Pyr

A una solución de **XXVI-1B-Bz** (14 mg, 0.033 mmol) en MeOH (0.5 ml) se agrega K_2CO_3 (14 mg, 0.10 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 25 °C por 15 hrs. Después HCl acuoso

(200 µl, 1.0 M) se agrega a esta mezcla de reacción que se concentra directamente y seca bajo alto vacío para proporcionar **XXVII-1B** en el cual el grupo benzoilo se ha reemplazado por hidrógeno como un residuo blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del producto obtenido de la etapa previa en CH_2Cl_2 (0.50 ml) se agregan imidazol (7.0 mg, 0.10 mmol) y TBSCl (10 mg, 0.066 mmol) y la mezcla se agita a 25 °C por 10 hrs. Después la mezcla de reacción se concentra directamente bajo presión reducida y seca bien por alto vacío para proporcionar **XXVI-1B-TBS** como un residuo blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de **XXVI-1B-TBS** en CH_3CN (0.40 ml) se agregan piridina (0.40 ml) y BOPCl (17 mg, 0.066 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 25 °C por 16 hrs. Después la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y los productos se purifican por cromatografía en gel de sílice utilizando gradientes EtOAc/hexanos (20% a 80%) para proporcionar **XXVIII-1B-TBS** (5.0 mg; ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) Ver Figura 41) y **XV-1B** (3.0 mg) como sólido blanco.

A una solución del **XXVIII-1B-TBS** de arriba (5.0 mg) en THF (0.5 ml) se agregan piridina (30 µl) y piridina HF· (30 µl) y la mezcla de reacción se agita a 25 °C por 2 hrs en

un tubo de plástico. Después la mezcla de reacción se templa con $NaHCO_3$ acuoso saturado (1 ml) y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 1.0 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, concentra bajo presión reducida y purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente EtOAc/hexanos (20% a 80%) para proporcionar **XV-1B** (4.0 mg, 0.013 mmol). Producción total = 73%. El compuesto **XV-1B** se caracteriza por ^{1}H-NMR (acetona-d_6, 500 MHz), y ^{13}C-NMR (acetona-d_6, 125 MHz). Ver Figuras 42 y 43. MS (ESI) *m/z* 296 $[M+H]^+$.

Método B: 1) K_2CO_3, MeOH; H^+; 2) TESCl, imid.; 3) BOPCl; 4) HF.Pyr 28%

A una solución de **XXVI-1B-Bz** (240 mg, 0.575 mmol) en MeOH (3.0 ml) se agrega K_2CO_3 (240 mg, 1.74 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 25°C por 15 hrs. Después HCl acuoso (600 µl, 1.0 M) se agrega a esta mezcla de reacción que se concentra directamente y seca bajo alto vacío para proporcionar **XXVII-1B** como un residuo blanco, que se utiliza directamente por la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del producto obtenido de la etapa previa en CH_2Cl_2 (5.0 ml) se agrega imidazol (195 mg, 2.87 mmol) y TESCl (0.39 ml, 2.30 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 25°C por 18 hrs. Después la mezcla de reacción se concentra directamente bajo presión reducida y seca bien por alto vacío para proporcionar **XXVI-1B-TES** como un residuo

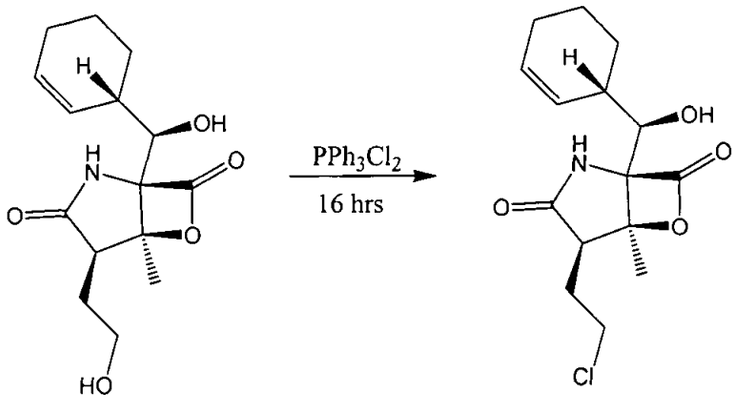
blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución de **XXVI-1B-TES** en CH_3CN (3.0 ml) se agregan piridina (3.0 ml) y BOPCl (290 mg, 1.15 mmol) y la mezcla de reacción se agita a 25°C por 18 hrs. Después la mezcla de reacción se filtra a través de una toma de sílice corta; el filtrado se concentra bajo presión reducida y seca por alto vacío para proporcionar TES -β-lactona **XXVIII-1B-TES** como un residuo blanco, que se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

A una solución del residuo de TES-β-lactona de arriba (**XXVIII-1B-TES**) en THF (5.0 ml) se agregan piridina (150 µl) y piridina HF (150 µl) y la mezcla de reacción se agita a 25 °C por 5-6 hrs en un tubo de plástico. Después la mezcla de reacción se templa con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y extrae con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, concentra bajo presión reducida y purifica por cromatografía flash en sílice (EtOAc en hexanos, 10% a 80%) para proporcionar β-lactona **XV-1B** (47.0 mg, 0.16 mmol). Producción total = 28%.

EJEMPLO 27

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XVI-1B) A TRAVÉS DE (XV-1B)

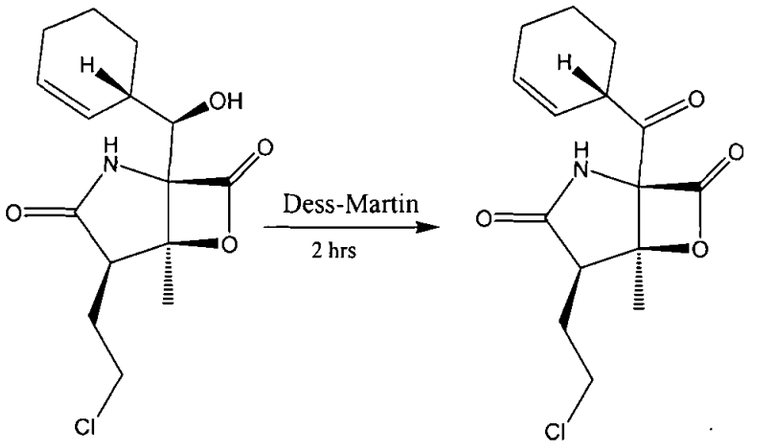


XV-1B **XVI-1B**

A una solución de **XV-1B** (35 mg, 0.118 mmol) obtenida del Ejemplo 26 en CH_3CN (250 µl) se agregan piridina (250 µl) y Ph_3PCl_2 (80 mg, 0.24 mmol) y la mezcla de reacción se agita a RT por 18 hrs. Después la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y purifica por cromatografía flash en gel de sílice utilizando un gradiente EtOAc/hexanos (5% a 20%) para proporcionar **XVI-1B** (21 mg, 57% de producción). El compuesto **XVI-1B** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz) y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 44 y 45. MS (ESI) *m/z* 314 $[M+H]^+$. MS (ESI) *m/z* 314 $[M+H]^+$. HRMS (ESI) *m/z* 314.1151 $[M+H]^+$ (calc para $C_{15}H_{21}ClNO_4$, 314.1159, Δ = -2.4 ppm).

EJEMPLO 28

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XXII-1) A TRAVÉS DE (XVI-1B)



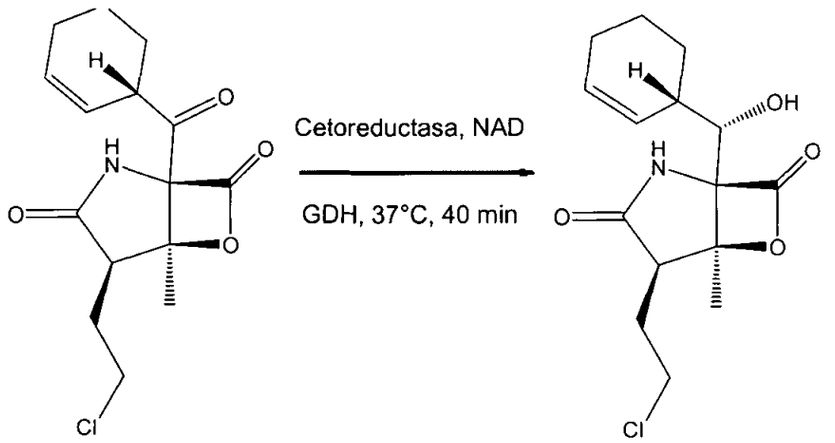
XVI-1B **XXII-1**

A una solución de compuesto **XVI-1B** (10 mg, 32 μmol) obtenido del Ejemplo 27 en CH_2Cl_2 (4 mL) en un matraz de fondo redondo (25 mL) se agregan periodinano Dess-Martin (20.35 mg, 48 μmol) y una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se agita a RT por aproximadamente 2 horas después se templa con $Na_2S_2O_3$ acuoso saturado (5 ml) y $NaHCO_3$ acuoso saturado (5 ml), y después se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 5 ml). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida. El producto crudo resultante se purifica entonces por cromatografía de columna flash en sílice (0.4 cm ID x 3 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1 (5 mL) a 9:1 (5 mL) a 17:3 (5 mL) a 4:1 (10 mL) hexanos/EtOAc para proporcionar **XXII-1** (6 mg, 19.3 μmol, 60.3% de producción). El compuesto **XXII-1** se caracteriza por ^1H NMR ($CDCl_3$, 500

MHz). Ver Figura 46. MS (ESI), *m/z* 312 $[M+H]^+$ y 334 $[M+Na]^+$.

EJEMPLO 29

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XVI-1A) A TRAVÉS DE (XXII-1) POR REDUCCIÓN ENZIMÁTICA

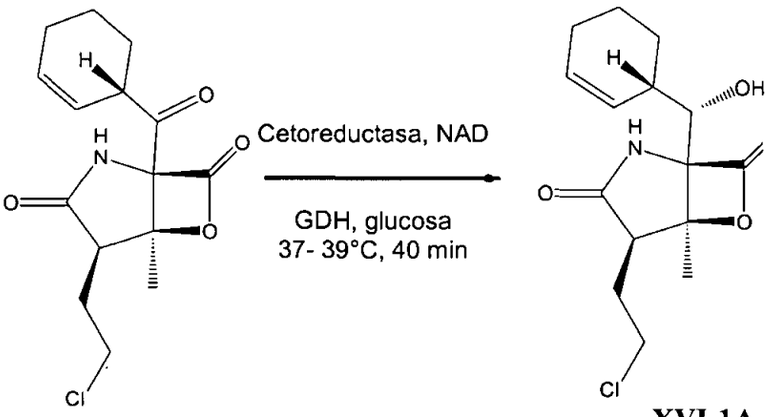


XXII-1 **XVI-1A**

A una solución de **XXII-1** (6 mg, 19.3 μmol) en DMSO (0.4 mL) obtenida del Ejemplo 28 en un matraz de fondo redondo (25 mL), se agregan 600 μL de regulador de fosfato de potasio (150 mM, pH 6.9), 12 mg de cetoreductasa KRED-EXP-B1Y, 1.2 mg de dehidrogenasa de glucosa (GDH), 300 μL de glucosa (50 mM) y 300 μL de NAD (1 mM). La mezcla de reacción anterior se agita a 37-39 °C por aproximadamente 40 min y después se extrae con EtOAc (2 x 10 mL); la fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida. Esto proporcionó aproximadamente 5 mg de **XVI-1A**. (82.7% de producción) como un producto crudo que se purifica además por HPLC de fase normal utilizando una columna de sílice Phenomenex Luna 10μ (25 cm x 21.2 mm ID)

EJEMPLO 31

SÍNTESIS DEL COMPUESTO (XVI-1A) A TRAVÉS DE (XXII-1) POR REDUCCIÓN ENZIMÁTICA



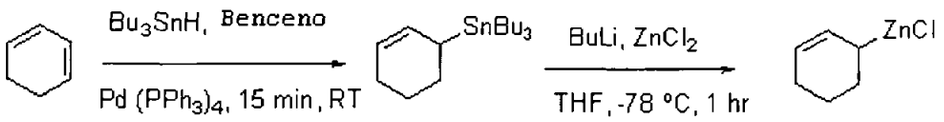
XXII-1 **XVI-1A**

A una solución de **XXII-1** (50 mg, 0.16 mmol) obtenida del Ejemplo 30 en DMSO (1 mL) en un matraz de fondo redondo (25 mL), se agregan 5 mL de regulador de fosfato de potasio (150 mM, pH 6.9), 100 mg de cetoreductasa KRED-EXP-B1Y, 10 mg de dehidrogenasa de glucosa (GDH), 2.5 mL de glucosa (50 mM) y 2.5 mL de NAD (1 mM). La mezcla de reacción anterior se agita a 37-39 °C por 40 min y después se extrae con EtOAc (2 x 25 mL); la fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 y concentra bajo presión reducida para producir un producto crudo que se cristaliza en 1:1 acetona:heptano (6 mL) en un frasco de muestreo de 20 mL (por evaporación lenta bajo gas de nitrógeno) para proporcionar **XVI-1A** como sólido cristalino blanco (42 mg, 0.13 mmol, 85% de producción). La estructura de **XVI-1A** se confirma al

comparar su mp, rotación específica y los espectros ^{1}H- y ^{13}C-NMR con aquellos de una muestra auténtica.

EJEMPLO 32

SÍNTESIS DE CLORURO DE 2-CICLOHEXENIL ZINC



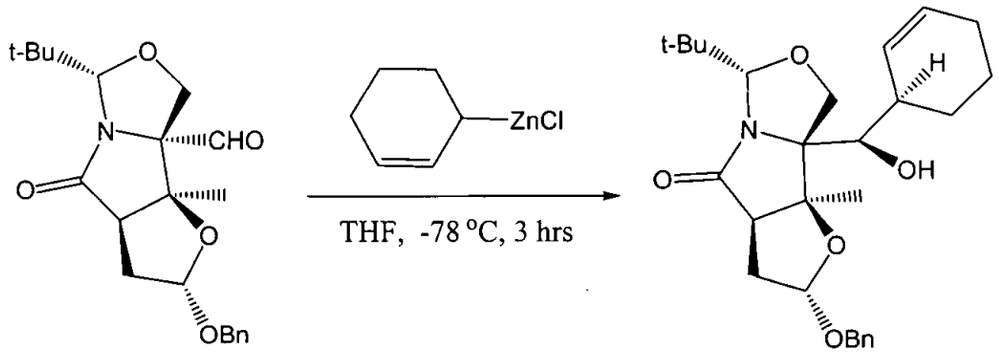
A una solución de 1, 3-ciclohexadieno (0.96 g, 12 mmol, d = 0.84, 1143 uL) y $Pd(PPh_3)_4$ (462.2 mg, 0.4 mmol) en benceno (10 mL) bajo atmósfera de nitrógeno, se agrega Bu_3SnH (1.16g, 4 mmol, d = 1.098, 1.06 mL) gota a gota a temperatura ambiente y se agita por 15 minutos. Después el solvente se remueve en rotavap, el producto se purifica en cromatografía flash en sílice (columna 1.5 cm ID x 20 cm) utilizando un gradiente solvente de 10:0 (100 mL) a 19:1(100 mL) a 9:1 (100 mL) de hexanos/EtOAc para proporcionar ciclohexeniltributilestaño (3.5 g, 9.4 mmol, 78.6% de producción) como un líquido claro. Ciclohexeniltributilestaño se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz). Ver Figura 51.

A una solución de ciclohenexiltributilestaño (0.92 g, 2.5 mmol) en THF (5 mL) a -78 °C bajo nitrógeno se agrega nBuLi (1 mL, 2.5 M solución en hexano, 2.5 mmol). Después de una agitación por 30 min más, se agrega $ZnCl_2$ (340 mg, 2.5

mmol, disuelto en 2 ml de THF) y se continua la agitación por 30 min a -78 °C para proporcionar cloruro de 2-ciclohexenil zinc.

EJEMPLO 33

SÍNTESIS DEL COMPUESTO X-1_a



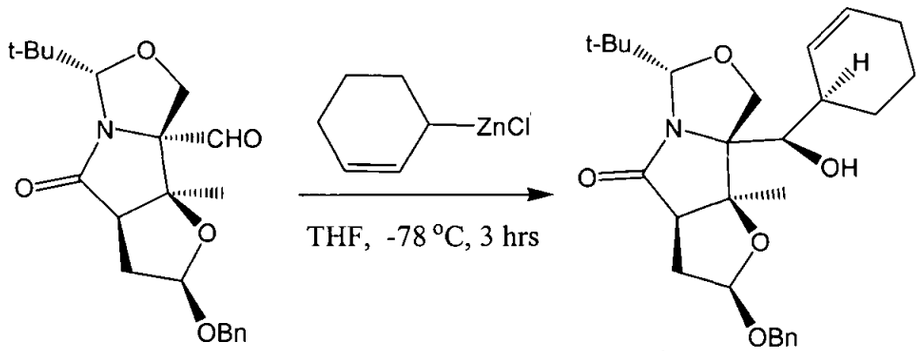
IX-1_a **X-1_a**

A una solución de **IX-1_a** (30 mg, 0.08 mmol) en 5 mL de THF a -78 °C, se agrega 1 mL de cloruro de ciclohexenil zinc (recientemente preparado; Ejemplo 32) y agita a -78 °C por aproximadamente 3 hrs. La reacción se templa con H_2O (15 mL) y extrae con EtOAc (2 x 15 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhídro y concentra bajo presión reducida para producir el producto crudo que se purifica por cromatografía flash en sílice (columna 2.5 cm ID x 6 cm) utilizando un gradiente solvente de 19:1 (50 mL) a 9:1 (50 mL) a 17:3 (50 mL) a 8:2 (50 mL) a 7:3 (50 mL) de hexanos/EtOAc para proporcionar derivado de ciclohexano puro **X-1_a** (26 mg, 0.057 mmol, 71.4% de producción). El compuesto **X-1_a** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR

($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 52 y 53. MS (ESI) m/z 456.3 $[MH]^+$ y 478.3 $[M+Na]^+$.

EJEMPLO 34

SÍNTESIS DEL COMPUESTO X-1_b



IX-1_b **X-1_b**

A una solución de **IX-1_b** (35 mg, 0.094 mmol) en 5 mL de THF a -78 °C, se agrega 1.2 mL de cloruro de ciclohexenil zinc (recientemente preparado; Ejemplo 32) y agita a -78 °C por aproximadamente 3 hrs. La reacción se templa con H_2O (15 mL) y extrae con EtOAc (2 x 20 mL). La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 anhídro y concentra bajo presión reducida para producir un residuo líquido. Este residuo se disuelve en 5 mL de hexanos y se deja permanecer por hora. Un sólido blanco se precipita del residuo, que se separa al decantar el solvente. El material sólido se enjuaga además con hexanos (2 x 2 mL) y seca en alto vacío para proporcionar **X-1_b** puro (32 mg, 0.066 mmol, 75% de producción). El compuesto **X-1_b** se caracteriza por ^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 500 MHz), y ^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 125 MHz). Ver Figuras 54

y 55. MS (ESI) m/z 456.3 $[M+H]^+$ y 478.3 $[M+Na]^+$. La estereoquímica se determina por cristalografía de rayos X (Ver Figura 56).

EJEMPLO 35

INHIBICIÓN *IN VITRO* DE LA ACTIVIDAD DE PROTEASOMA 20S POR EL COMPUESTO XVI-1A OBTENIDO DE LAS FUENTES DE FERMENTACIÓN Y SINTÉTICAS

El compuesto **XVI-1A** como se obtiene sintéticamente utilizando un método descrito en la presente y por fermentación como se describe en la Patente de E.U. No. 7,144,723, que se incorpora para referencia en su totalidad. Ambos compuestos **XVI-1A,** sintético y por fermentación, se preparan como 20 mM de solución de reserva en DMSO y se almacenan en pequeñas alícuotas a -80°C. La proteasoma 20S de músculo de conejo purificado se obtiene de Boston Biochem (Cambridge, MA). Para mejorar la actividad similar a quimotripsina de la proteasoma, el regulador de ensayo (20 mM HEPES, pH7.3, 0.5 mM EDTA, y 0.05% Triton X100) se complementa con SDS resultando en una concentración SDS final 0.035%. El substrato utilizado fue suc-LLVY-AMC, un substrato de péptido fluorogénico específicamente roto por la actividad similar a quimotripsina de la proteasoma. Los análisis se realizan a una concentración de proteasoma de 1 µg/ml en un volumen final de 200µl en placas de microconcentración Costar de 96 cavidades. Ambos compuestos

XVI-1A, sintético y de fermentación, se prueban como curvas de respuesta de dosis de 8 puntos con concentraciones finales que varían de 500 nM a 158 pM. Después de la adición de los compuestos prueba a las proteasomas 20S de conejo, las muestras se preincuban a 37°C por cinco minutos en un lector de microplacas de 96 cavidades Fluoroskan Ascent (Thermo Electron, Waltham, MA). Durante esta etapa de preincubación, el substrato se diluye 25 veces en un regulador de ensayo que contiene SDS. Después del periodo de preincubación, las reacciones se inician por la adición de 10 µl del substrato diluido y las placas se regresan al lector de placas. La concentración final de substrato en las reacciones fue 20 µM. La fluorescencia del substrato de péptido roto se mide a λ_{ex}=390 nm y λ_{em}=460 nm. Todos los datos se recolectan cada cinco minutos por 2 horas y se trazan como el promedio de puntos de datos duplicados. Los valores IC_{50} (la concentración de fármaco a la cual se inhibe el 50% de la fluorescencia relativa máxima) se calculan por Prism (GraphPad Software) utilizando una respuesta de dosis sigmoidal, modelo de inclinación variable. Para evaluar la actividad de los compuestos contra la actividad similar a caspasa de la proteasoma 20S, se realizan las reacciones como se describe arriba excepto que Z-LLE-AMC se utiliza como el substrato de péptido. Ambos compuestos **XVI-1A**, sintético y por fermentación se prueban a concentraciones que varían de 5

μM a 1.6 nM. Para la evaluación de estos compuestos contra la actividad similar a tripsina de la proteasoma 20S, SDS se omite del regulador de ensayo, y se utiliza Boc-LRR-AMC como el substrato de péptido. La concentración de los compuestos prueba utilizados en estos ensayos varían de 500 nM a 158 pM.

Los resultados (valores IC_{50}) mostrados en la Tabla 4 y en las Figuras 57-59 ilustran que ambos compuestos **XVI-1A,** sintético y por fermentación, tienen actividad inhibidora similar contra las actividades similar a quimotripsina, similar a tripsina y similar a caspasa de la proteasoma 20S *in vitro*.

TABLA 4: INHIBICIÓN *IN VITRO* DE PROTEASOMAS 20S DE CONEJO PURIFICADAS POR LOS COMPUESTOS, SINTÉTICO Y POR FERMENTACIÓN, de la fórmula XVI-1[a]

Compuesto **XVI-1A**	Valores IC_{50} (nM)		
	Similar a quimotripsina	Similar a tripsina	Similar a caspasa
Fermentación	2.6	35	387
Sintético	3.2	37	467

EJEMPLO 36

EFECTOS EN LA ACTIVIDAD SIMILAR A QUIMOTRIPSINA DE PROTEASOMAS EN CÉLULAS RPMI 8226 POR LOS COMPUESTOS **XVI-1A** OBTENIDOS DE MANERA SINTÉTICA Y DE FERMENTACIÓN

RPMI 8226 (ATCC, CCL-155), la línea celular de mieloma humano, se cultiva en medio RPMI 1640 complementado con 2 mM L-Glutamina, 1% Penicilina/Estreptomicina, 10 mM HEPES y 10% Suero de Bovino Fetal a 37°C, 5% CO_2 y 95% aire humectado. Para evaluar los efectos inhibidores en la actividad similar a quimotripsina de la proteasoma 20S, los compuestos prueba preparados en DMSO se diluyen de manera apropiada en medio de cultivo y se agregan a $1x10^6$/ml células RMPI 8226 a la concentración final de 1, 5 o 10 nM. DMSO se utiliza como el control de vehículo a una concentración final de 0.1%. Después de 1 hr de incubación de células RMPI 8226 con los compuestos, las células se forman en pastillas por centrifugación a 2,000 rpm por 10 seg a temperatura ambiente y enjuagan 3X con 1X Saliba Regulada por Fosfato de Dubach fría (DPBS, Mediatech, Herndon, VA). Las células enjuagadas DPBS se lisan en hielo por 15 min en regulador de lisis (20 mM HEPES, 0.5 mM EDTA, 0.05% Triton X-100, pH 7.3) complementado con cocktail inhibidor de proteasa (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Los residuos celulares se forman en pastilla por centrifugación a 14,000 rpm por 10 min, 4°C y los sobrenadantes (=lisatos celulares) se transfieren a un nuevo tubo. La concentración de proteína se determina por el equipo de ensayo de proteína BCA (Pierce Biotechnology, Rockford, IL). La actividad similar a quimotripsina de la proteasoma 20S en lisatos celulares RPMI

8226 se mide al utilizar el substrato de péptido fluorogénico Suc-LLVY-AMC en el regulador de ensayo de proteasoma (20 mM HEPES, 0.5 mM EDTA, pH 8.0) conteniendo una concentración final de 0.035% SDS. Las reacciones se inician por la adición de 10 µL de 0.4 mM Suc-LLVY-AMC (preparados al diluir una solución de 10 mM del péptido en DMSO 1:25 con regulador de ensayo) a 190 µL de los lisatos celulares en placa de microconcentración Costar de 96 cavidades e incuban en el lector de placas Thermo Lab Systems Fluoroskan a 37°C. La fluorescencia del substrato de péptido roto se mide a λ_{ex}=390 nm y λ_{em}=460 nm. Todos los datos se recolectan cada cinco minutos por 2 horas. La proteína total utilizada para cada ensayo fue 20 µg. La concentración final de Suc-LLVY-AMC y DMSO fue 20 µM y 0.2%, respectivamente. Después de la substracción de lo anterior (los valores de las cavidades que contienen regulador y substrato en la ausencia de lisato celular), la actividad del compuesto prueba se expresa como % de inhibición según se normaliza a la actividad de proteasoma observada en las células de control tratadas con DMSO).

Los resultados de la Tabla 5 muestran que la exposición de células RPMI 8226 a los compuestos **XVI-1A,** sintético o por fermentación, resultó en una inhibición dependiente de dosis de la actividad similar a quimotripsina de la proteasoma 20S. Además, un perfil de inhibición similar se observa cuando las células se exponen al compuesto

XVI-1A obtenido a través de la fermentación o el compuesto **XVI-1A** obtenido de manera sintética.

TABLA 5: INHIBICIÓN DE LA ACTIVIDAD SIMILAR A QUIMOTRIPSINA DE PROTEASOMA EN CÉLULAS RPMI 8826 POR LOS COMPUESTOS **XVI-1A,** SINTÉTICO Y POR FERMENTACIÓN

Concentración (nM)	% de inhibición de la actividad similar a quimotripsina de la proteasoma 20S en células RPMI 8826	
	Fermentación	Sintético
1	38	32
5	86	79
10	97	96

Los ejemplos descritos arriba se establecen solamente para ayudar en el entendimiento de las modalidades. De esta manera, aquellos expertos en la materia apreciarán que los métodos pueden proporcionar derivados de compuestos.

Un experto en la materia apreciaría fácilmente que la presente invención se adapta bien para llevar a cabo los objetos y obtener los resultados y ventajas mencionadas, así como aquellos inherentes en la misma. Los métodos y procedimientos descritos en la presente actualmente son representantivos de las modalidades preferidas y son ejemplificativos y no se propone como limitaciones en el alcance de la invención. Los cambios en los mismos y otros

usos ocurrirán para aquellos expertos en la materia que se comprenden dentro del espíritu de la invención.

Será fácilmente aparente por un experto en la materia que las substituciones variables y modificaciones pueden hacerse a las modalidades descritas en la presente sin apartarse del alcance y espíritu de la invención.

Todas las patentes y publicaciones mencionadas en la especificación son indicativas de los niveles de aquellos expertos en la materia a la cual pertenece la invención. Todas las patentes y publicaciones en la presente se incorporan para referencia al mismo grado como si cada publicación individual se indicará específica e individualmente para incorporarse por referencia.

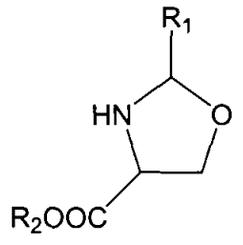
La invención descrita de manera ilustrativa en la presente de manera adecuada puede practicarse en la ausencia de cualquier elemento o elementos, limitación o limitaciones que no se describe específicamente en la presente. Los términos y expresiones que se han empleado se utilizan como términos de descripción y no de limitación, y no hay intención que en el uso de tales términos y expresiones se indique la exclusión de equivalentes de las características mostradas y descritas o residuos de las mismas. Se reconoce que varias modificaciones son posibles dentro del alcance de la invención. De esta manera, debe entenderse que aunque la presente invención se ha descrito específicamente por las

modalidades preferidas y características opcionales, puede recurrirse a la modificación y variación de los conceptos descritos en la presente por aquellos expertos en la materia, y que tales modificaciones y variaciones se consideran que caen dentro del alcance de las modalidades de la invención.

REIVINDICACIONES

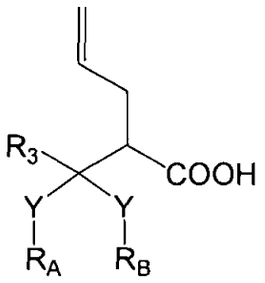
1. Un método para la síntesis química, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I):



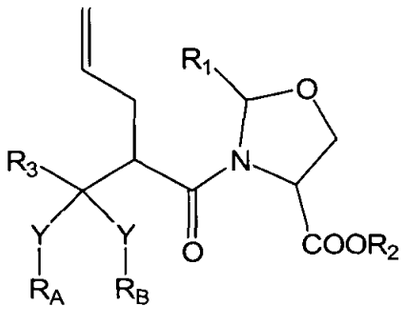
(I)

con un compuesto de la fórmula (II):



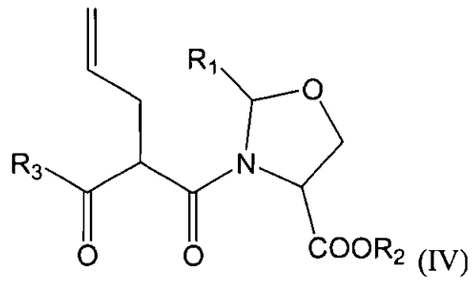
(II)

para formar un compuesto de la fórmula (III):



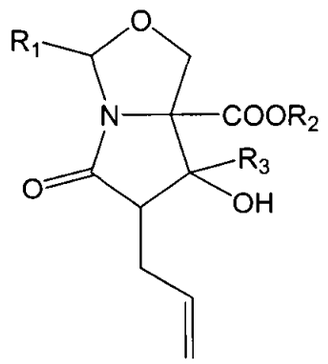
(III)

(b) desproteger el compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV):



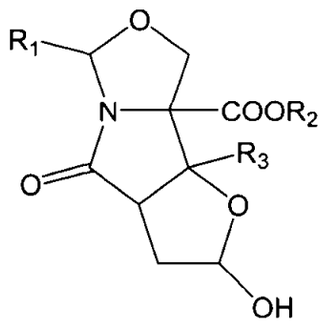
(IV)

(c) llevar a cabo una reacción de aldol intramolecular en el compuesto de la fórmula (IV) para formar un compuesto de la fórmula (V):



(V)

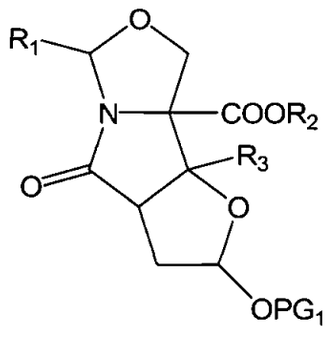
(d) romper el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario para formar un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

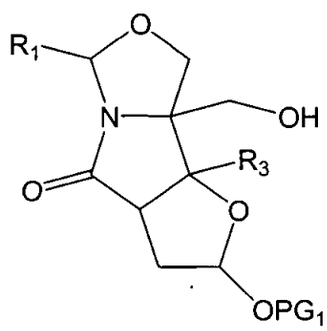
(e) proteger el hemiacetal del compuesto de la

fórmula (VI) para formar un compuesto de la fórmula (VII):



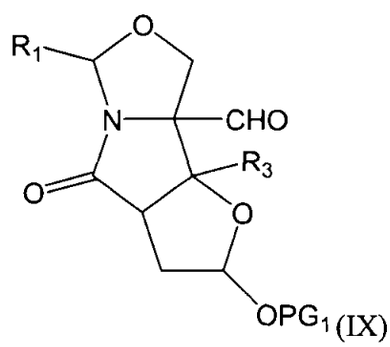
(VII)

(f) reducir el grupo $COOR_2$ del compuesto de la fórmula (VII) a un alcohol para formar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VIII)

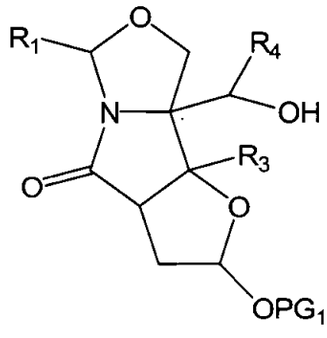
(g) oxidar el alcohol del compuesto de la fórmula (VIII) para formar un compuesto de la fórmula (IX):



(IX)

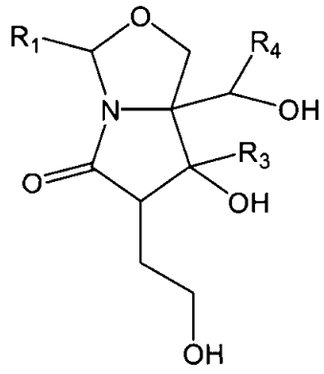
(h) agregar el R_4 al compuesto de la fórmula (IX) al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) con un

residuo organometálico que contiene al menos un R_4 para formar un compuesto de la fórmula (X):



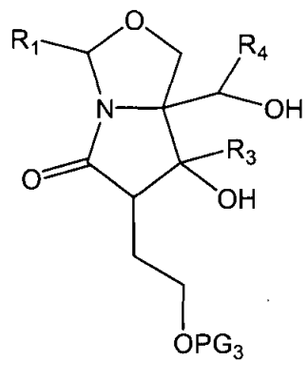
(X)

(i) retirar el PG_1 en el compuesto de la fórmula (X) y abrir reductivamente el hemiacetal del compuesto de la fórmula (X) para formar un compuesto de la fórmula (XXIII):



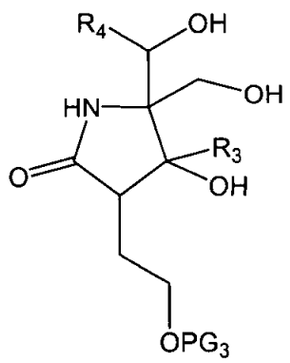
(XXIII)

(j) proteger el grupo hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XXIII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIV):



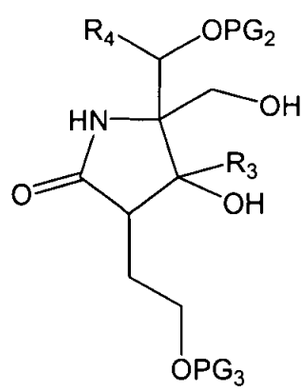
(XXIV)

(k) romper el grupo aminal del compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula (XXV):



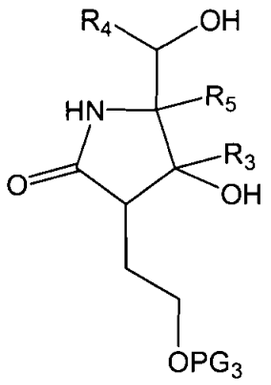
(XXV)

(l) proteger el alcohol secundario del compuesto de la fórmula (XXV) para formar un compuesto de la fórmula (XXVp):



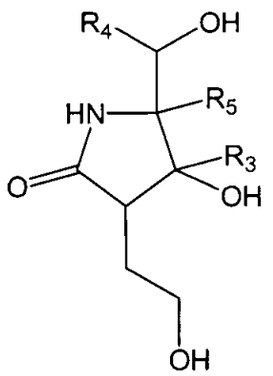
(XXVp)

(m) convertir el grupo alcohol primario y retirar el residuo del grupo de protección PG_2 en el alcohol secundario del compuesto de la fórmula (XXVp) para formar un compuesto de la fórmula (XXVI):



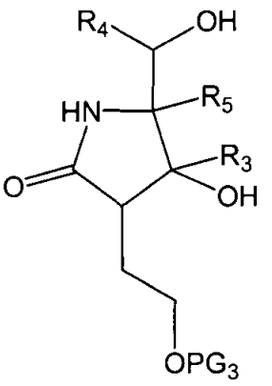
(XXVI)

(n) retirar el residuo del grupo de protección PG_3 en el alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVII):



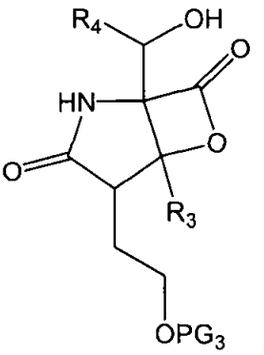
(XXVII)

(o) proteger el alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXVII) con el residuo del grupo de protección PG_3 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI), en donde el PG_3 puede ser el mismo o diferente al PG_3 en la etapa (m):



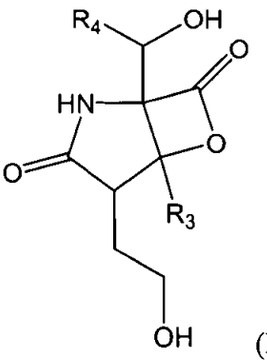
(XXVI)

(p) llevar a cabo una reacción de lactonización en el compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVIII):



(XXVIII)

(q) retirar el residuo del grupo de protección PG_3 en el compuesto de la fórmula (XXVIII) para formar un compuesto de la fórmula (XV):



(XV)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico,

guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido;

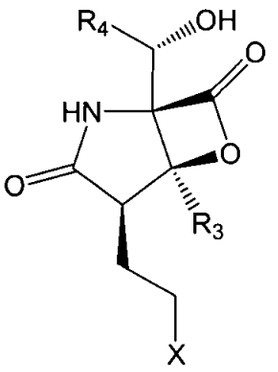
Y es oxígeno o azufre;

Z es halógeno; y

PG_1 y PG_3 son cada uno un residuo del grupo de

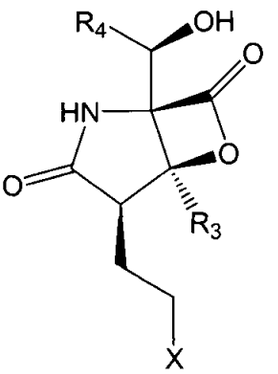
protección.

2. El método de la Reivindicación 1, que comprende además sustituir el grupo hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XV) para formar un compuesto de la fórmula (XVI), en donde el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la siguiente estructura:



en donde X es un halógeno.

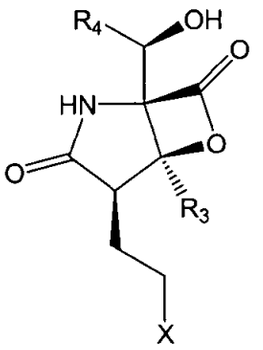
3. El método de la Reivindicación 1, que comprende además sustituir el grupo hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XV) para formar un compuesto de la fórmula (XVI-B), en donde el compuesto de la fórmula (XVI-B) tiene la siguiente estructura:



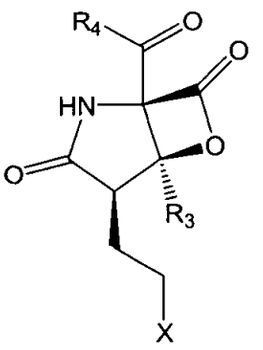
en donde X es un halógeno.

4. El método de la Reivindicación 3, que comprende además las etapas de:

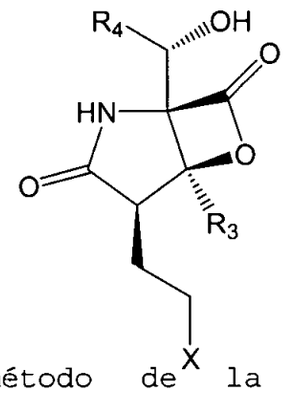
(1) oxidar el grupo hidroxi secundario del compuesto de la fórmula (XVI-B), en donde el compuesto de la fórmula (XVI-B) tiene la siguiente estructura:



para formar un compuesto de la fórmula (XXII):

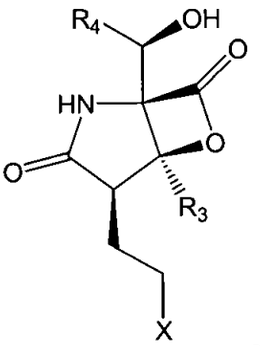


(2) reducir el grupo ceto del compuesto de la fórmula (XXII) para formar un compuesto de la fórmula (XVI-A), en donde el compuesto de la fórmula (XVI-A) tiene la siguiente estructura:

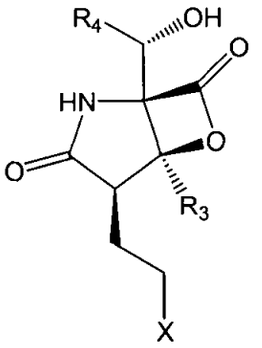


5. El método de la Reivindicación 3, que comprende además la etapa de:

(1) invertir la estereoquímica del centro de carbono del hidroxi secundario del compuesto de la fórmula (XVI-B), en donde el compuesto de la fórmula (XVI-B) tiene la siguiente estructura:



para formar un compuesto de la fórmula (XVI-A), en donde el compuesto de la fórmula (XVI-A) tiene la siguiente estructura:



6. El método de la Reivindicación 1, en donde PG_1 y PG_2 se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de bencilo, un bencilo sustituido, un alquilcarbonilo, un arilalquilcarbonilo, un metil éter sustituido, un etil éter sustituido, un bencil éter sustituido, un tetrahidropiranil éter, un silil éter, un éster y un carbonato.

7. El método de la Reivindicación 1, en donde el residuo organometálico se selecciona del grupo que consiste de un compuesto de organomagnesio, un compuesto de organolitio, un compuesto de organoestaño, un compuesto de organocupratos, un compuesto de organozinc, un compuesto de organoboro y un compuesto de organopaladio, un carbonilo metálico, un metaloceno, un complejo de carbina y un organometaloide.

8. El método de la Reivindicación 1, en donde:

el residuo organometálico se selecciona del grupo que consiste de R_4-MgR_7, R_4-ZnR_7, -Li, $(R_4)_p$-$B(R_7)_{3-p}$, y $(R_4)_q$-$Sn(R_7)_{4-q}$;

R_7 se selecciona del grupo que consiste de halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo, alquenilo, cicloalquilo, arilo, arilalquilo, isopinocamfeílo, hidroxi, alcoxi y carbonilalcoxi, en donde, si se encuentra presente más de un R_7, los grupos R_7 opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un

anillo de cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroalquilo o heteroalquenilo opcionalmente sustituido;

p es un entero de 1 a 3; y

q es un entero de 1 a 4.

9. El método de la Reivindicación 1, en donde R_4 es 2-ciclohexenilo.

10. El método de la Reivindicación 1, en donde R_3 es metilo.

11. El método de la Reivindicación 1, en donde R_5 es $-C(=O)OR_6$; y R_6 es hidrógeno o alquilo C_1-C_{24} sustituido o no sustituido.

12. El método de la Reivindicación 1, en donde R_5 es $-C(=O)Z$; y Z es un halógeno.

13. Un método para formar un compuesto de la fórmula (X) a partir de un compuesto de la fórmula (V), que comprende las etapas de:

romper el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario;

transformar el $-COOR_2$ en un aldehído, en donde R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo; y

agregar R_4 al aldehído utilizando un residuo organometálico que contiene al menos un R_4, en donde R_4 se

selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado.

14. Un método para formar un compuesto de la fórmula (XV) a partir de un compuesto de la fórmula (X), que

comprende las etapas de:

romper un grupo aminal;

retirar el PG_1 y abrir reductivamente el hemiacetal, en donde PG_1 es un residuo del grupo de protección; y

formar un anillo de lactona de cuatro miembros.

15. El método de la Reivindicación 14, en donde el rompimiento del grupo aminal se efectúa antes de retirar el PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal, y antes de la formación del anillo de lactona de cuatro miembros.

16. El método de la Reivindicación 14, en donde el rompimiento del grupo aminal se efectúa después de retirar el PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal, pero antes de la formación del anillo de cuatro miembros.

17. Un método para formar un compuesto de la fórmula (XVII) a partir de un compuesto de la fórmula (V), que comprende las etapas de:

romper el enlace doble de carbono-carbono del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario; y

agregar R_4 después de la ciclación con el grupo hidroxi terciario utilizando un residuo organometálico que contiene al menos un R_4, en donde R_4 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12},

cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado.

18. Un método para formar un compuesto de la fórmula (XXII) a partir de un compuesto de la fórmula (XVII), que comprende las etapas de:

romper un grupo aminal;

retirar el PG_1 y abrir reductivamente el

hemiacetal, en donde PG_1 es un residuo del grupo de protección;

formar un anillo de cuatro miembros mediante una reacción de lactonización; y

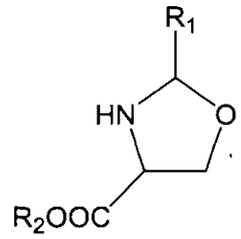
retirar todo grupo de protección en una cetona.

19. El método de la Reivindicación 18, en donde el rompimiento del grupo aminal se efectúa antes de retirar el PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal, y antes de la formación del anillo de cuatro miembros mediante una reacción de lactonización.

20. El método de la Reivindicación 18, en donde el rompimiento del grupo aminal se efectúa después de retirar el PG_1 y de abrir reductivamente el hemiacetal, pero antes de la formación del anillo de cuatro miembros mediante una reacción de lactonización.

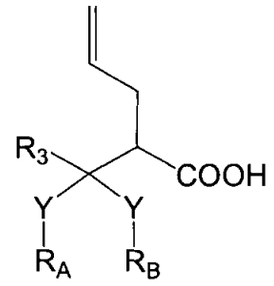
21. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (III), que comprende las etapas de:

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (I):



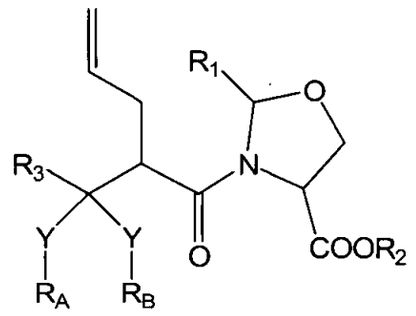
(I)

con un compuesto de la fórmula (II):



(II)

para formar un compuesto de la fórmula (III):



(III

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

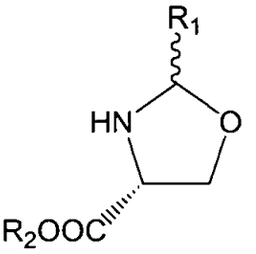
Y es oxígeno o azufre; y

R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y

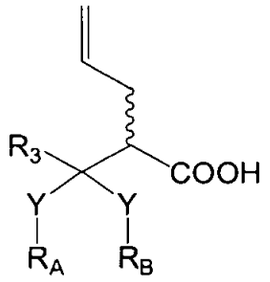
alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido.

22. El método de la Reivindicación 21, en donde:

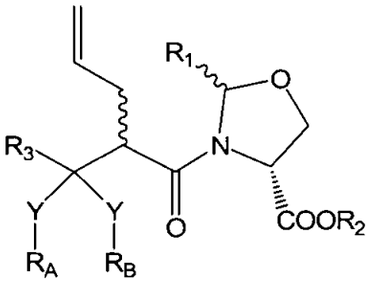
el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura:



el compuesto de la fórmula (II) tiene la estructura:

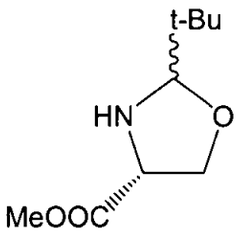


el compuesto de la fórmula (III) tiene la estructura:



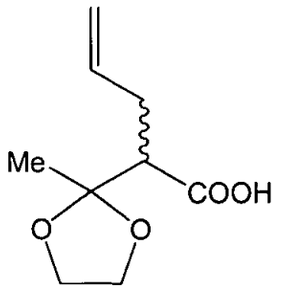
23. El método de la Reivindicación 21, en donde:

el compuesto de la fórmula (I) tiene la estructura:



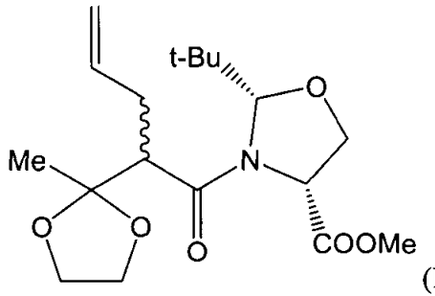
(I-1)

el compuesto de la fórmula (II) tiene la estructura:



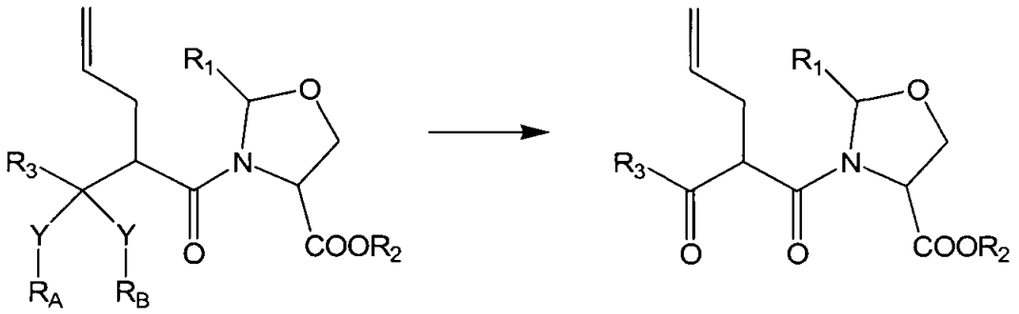
(II-1)

el compuesto de la fórmula (III) tiene la estructura:



(III-1).

24. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (IV), que comprende desproteger el compuesto de la fórmula (III) para formar un compuesto de la fórmula (IV):



(III) (IV)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

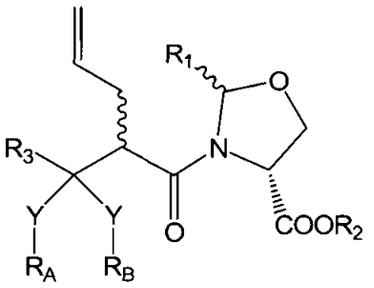
Y es oxígeno o azufre; y

R_A y R_B se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6} y alquinilo C_{2-6}, en donde R_A y R_B opcionalmente pueden enlazarse conjuntamente para formar un heterociclilo de 5, 6, 7 u 8 miembros opcionalmente sustituido.

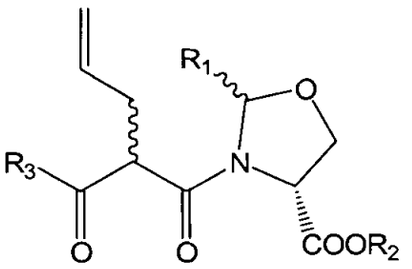
25. El método de la Reivindicación 24, en donde:

el compuesto de la fórmula (III) tiene la

estructura:

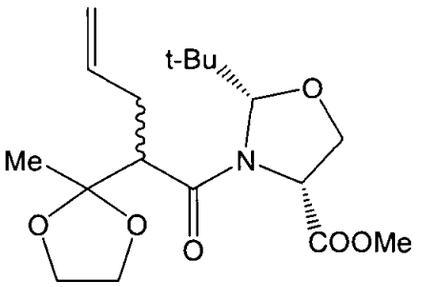


el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:



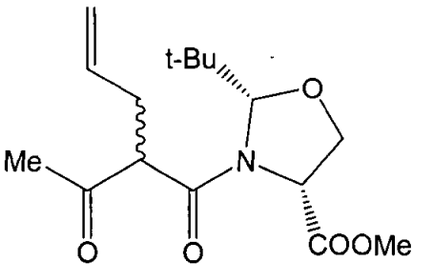
26. El método de la Reivindicación 24, en donde:

el compuesto de la fórmula (III) tiene la estructura:



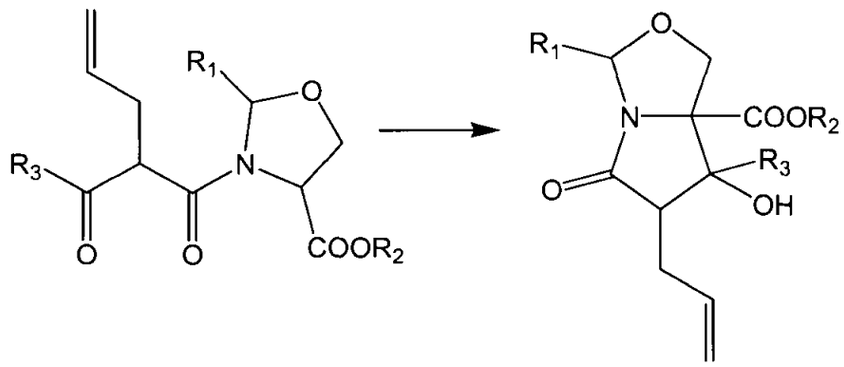
(III-1)

el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:



(IV-1)

27. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (V), que comprende llevar a cabo una reacción de aldol intramolecular en el compuesto de la fórmula (IV) para formar un compuesto de la fórmula (V):



(IV) (V)

en donde:

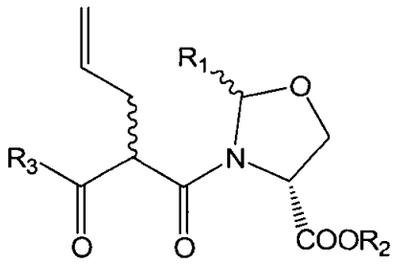
R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo; y

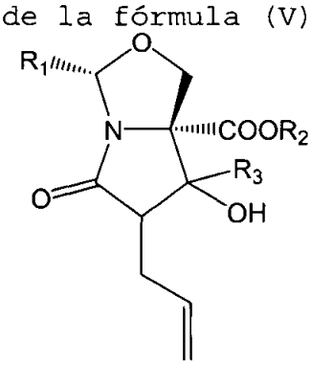
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo.

28. El método de la reivindicación 27, en donde:

el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:

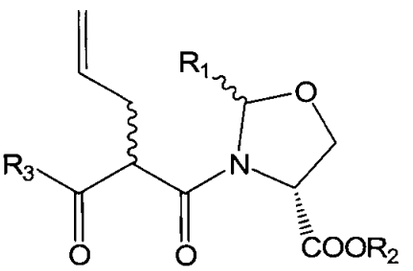


el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:

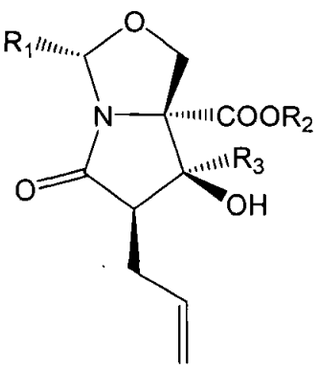


29. El método de la Reivindicación 27, en donde:

el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:

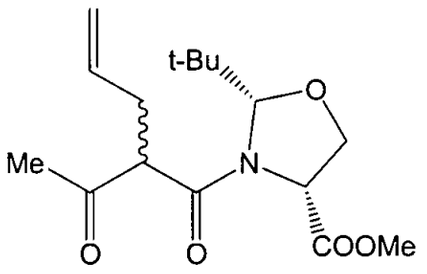


el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:



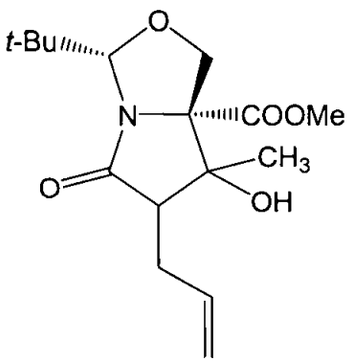
30. El método de la Reivindicación 27, en donde:

el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:



(IV-1)

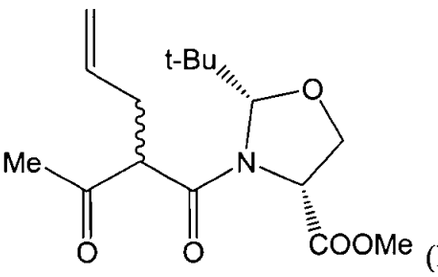
el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:



(V-1).

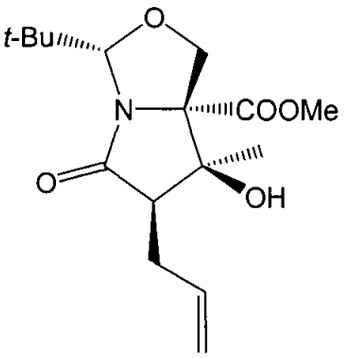
31. El método de la Reivindicación 27, en donde:

el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:



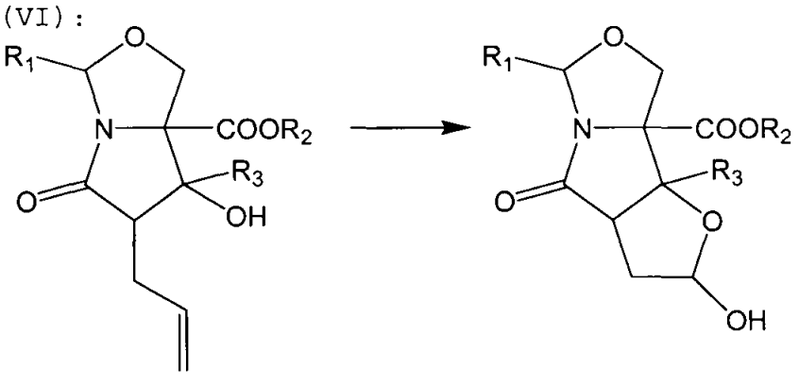
(IV-1)

el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:



(V-1A).

32. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VI), que comprende romper el enlace doble del compuesto de la fórmula (V) y ciclar el enlace doble roto con el grupo hidroxi terciario para formar un compuesto de la fórmula (VI):



(V) (VI)

en donde:

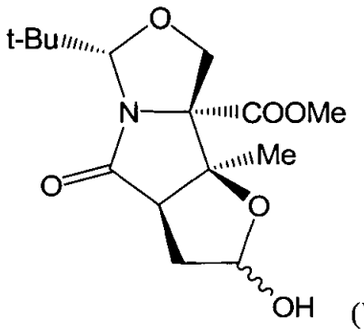
R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes:

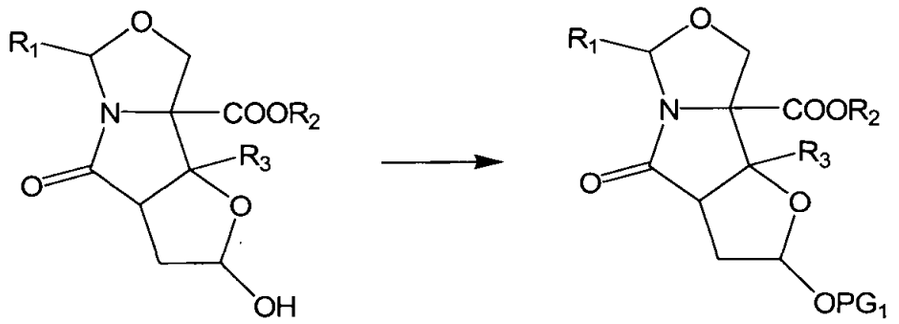
318

el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura:



(VI-1).

35. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VII) que comprende proteger el sustituyente hidroxi enlazado al anillo heterocíclico que contiene oxígeno del compuesto de la fórmula (VI) para formar un compuesto de la fórmula (VII):



(VI) (VII)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

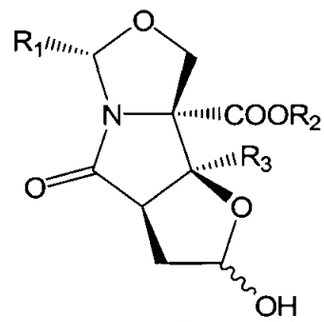
R_3 se selecciona del grupo que consiste de

variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo; y

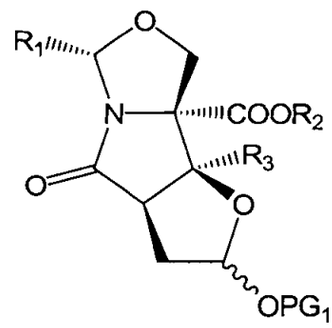
PG_1 es un residuo del grupo de protección.

36. El método de la reivindicación 35, en donde:

el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura:

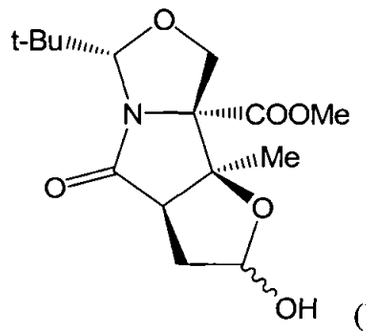


el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura:



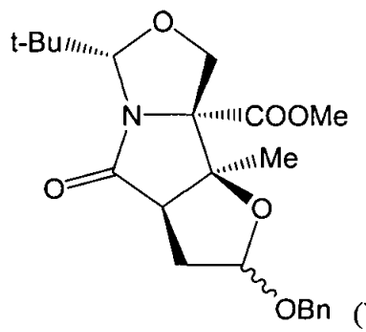
37. El método de la Reivindicación 35, en donde:

el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura:



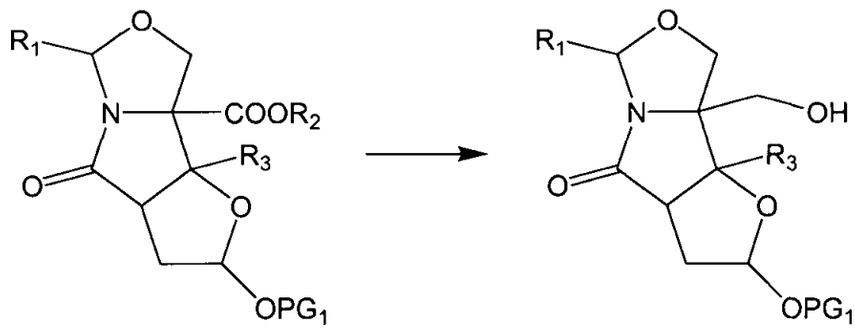
(VI-1)

el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura:



(VII-1).

38. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (VIII), que comprende reducir el grupo $COOR_2$ del compuesto de la fórmula (VII) a un alcohol para formar un compuesto de la fórmula (VIII):



(VII) (VIII)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

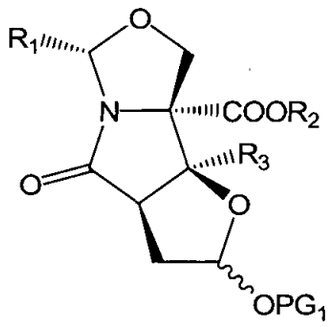
R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo; y

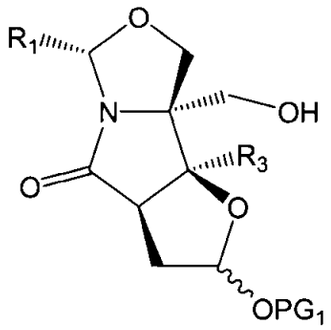
PG_1 es un residuo del grupo de protección.

39. El método de la reivindicación 38, en donde:

el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura:

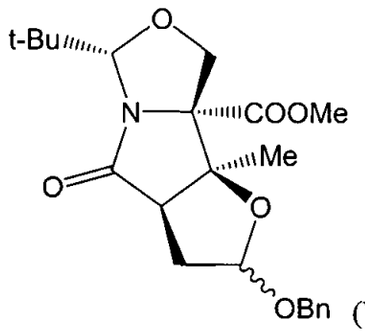


el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura:



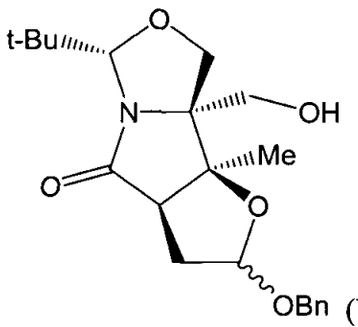
40. El método de la Reivindicación 38, en donde:

el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura:



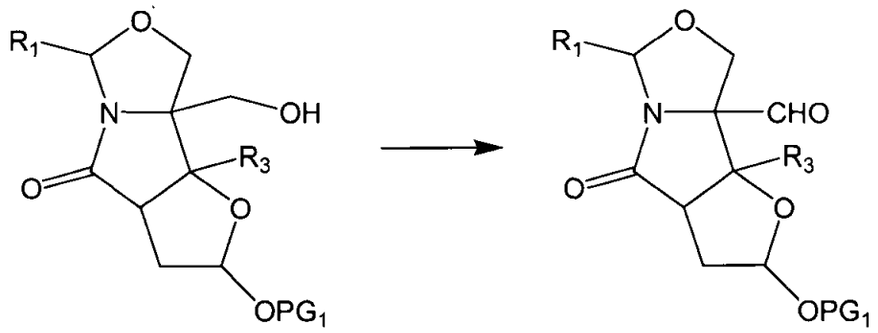
(VII-1)

el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura:



(VIII-1).

41. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (IX), que comprende oxidar el grupo alcohol del compuesto de la fórmula (VIII) a un aldehído para formar un compuesto de la fórmula (IX):



(VIII) (IX)

en donde:

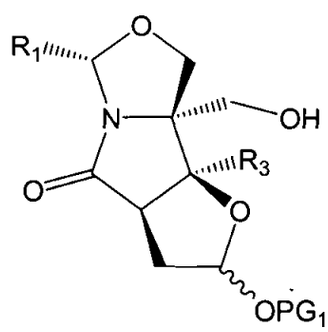
R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo; y

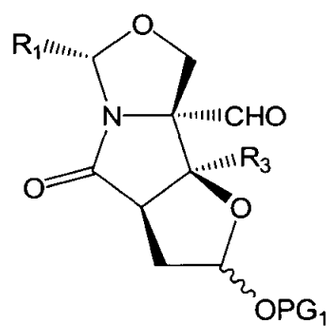
PG_1 es un residuo del grupo de protección.

42. El método de la reivindicación 41, en donde:

el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura:



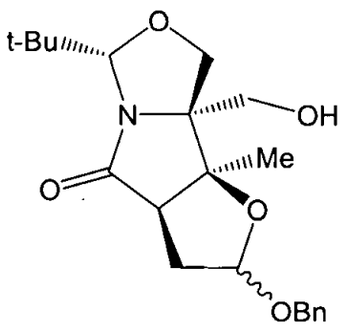
el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura:



43. El método de la Reivindicación 41, en donde:

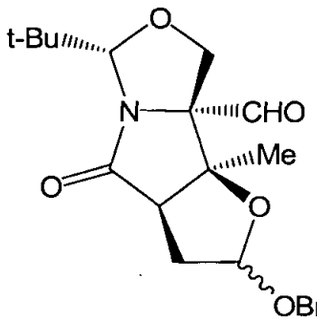
el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la

estructura:



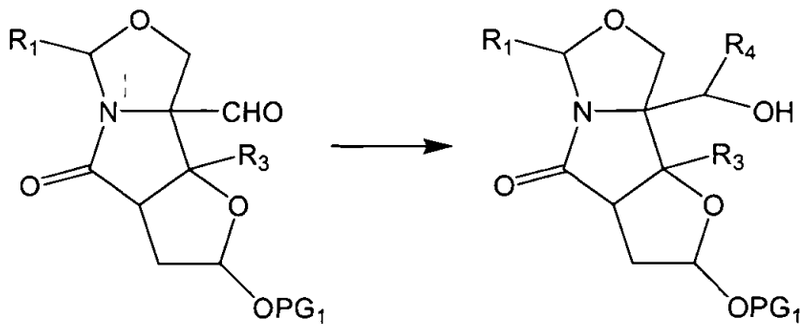
(VIII-1)

el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura:



(IX-1)

44. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (X), que comprende agregar R_4 al compuesto de la fórmula (IX) al hacer reaccionar el compuesto de la fórmula (IX) con un residuo organometálico que contiene al menos un R_4 para formar un compuesto de la fórmula (X):



(IX) (X)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo,

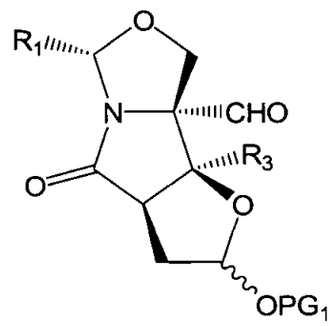
(alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_1 es un residuo del grupo de protección.

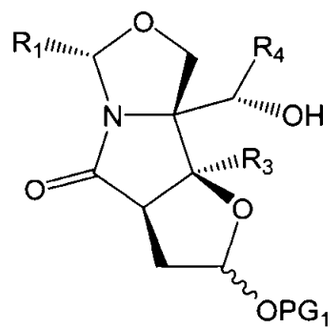
45. El método de la Reivindicación 44, en donde el residuo organometálico es 9-ciclohexil-2-enil-9-borabiciclo[3.3.1]nonano.

46. El método de la reivindicación 44, en donde:

el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura:



el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:

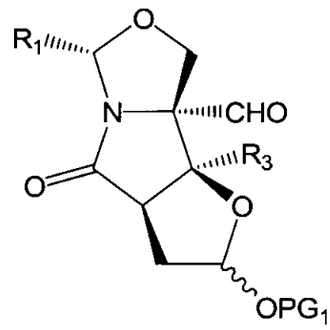


(X-A).

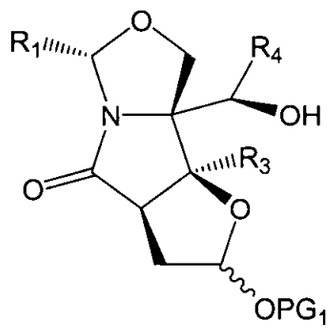
47. El método de la Reivindicación 44, en donde:

el compuesto de la fórmula (IX) tiene la

estructura:



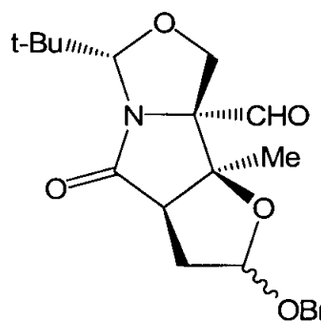
el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



(X-B).

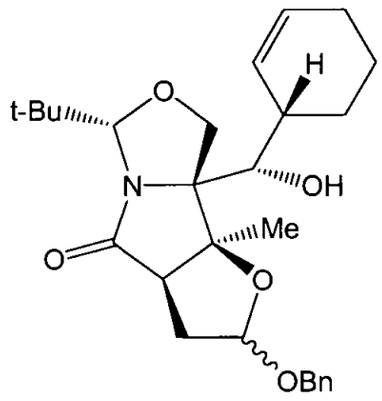
48. El método de la reivindicación 44, en donde:

el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura:



(IX-1)

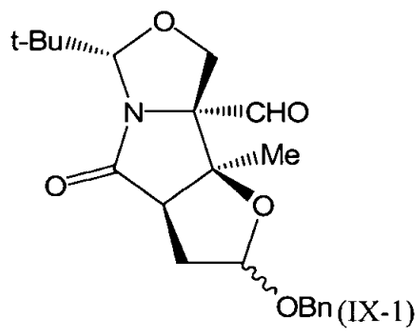
el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



(X-1A).

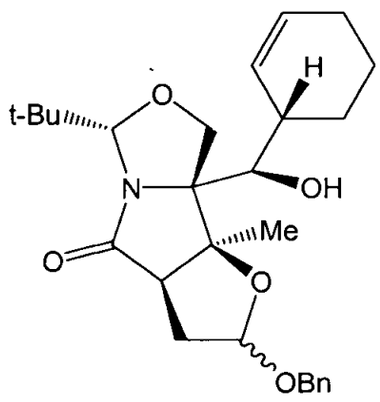
49. El método de la Reivindicación 44, en donde:

el compuesto de la fórmula (IX) tiene l estructura:



(IX-1)

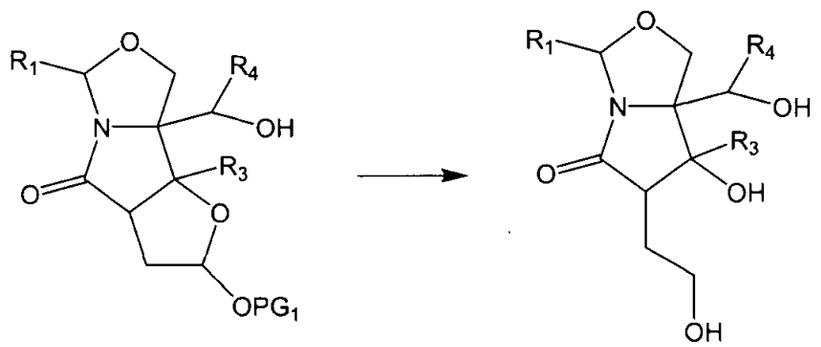
el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura



(X-1B).

50. Un método para preparar un compuesto de l

fórmula (XXIII) que comprende retirar el residuo del grupo de protección de la fórmula (X) y abrir reductivamente el hemiacetal para formar un compuesto de la fórmula (XXIII):



(X) (XXIII)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

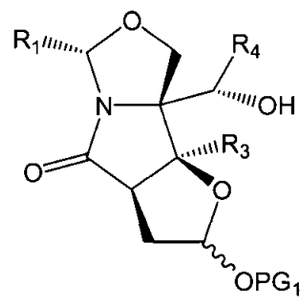
R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido,

azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_1 es un residuo del grupo de protección.

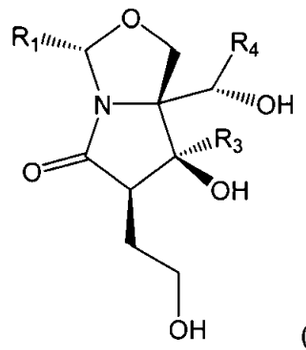
51. El método de la reivindicación 50, en donde:

el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



(X-A)

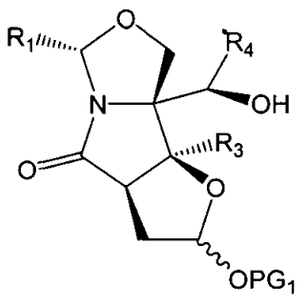
el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-A).

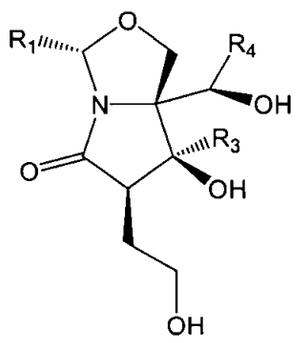
52. El método de la Reivindicación 50, en donde:

el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



(X-B)

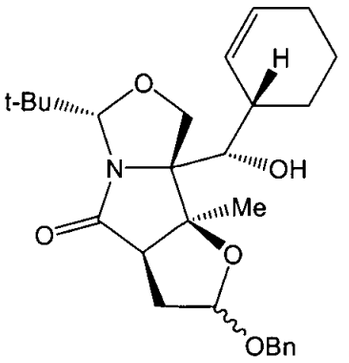
el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-B).

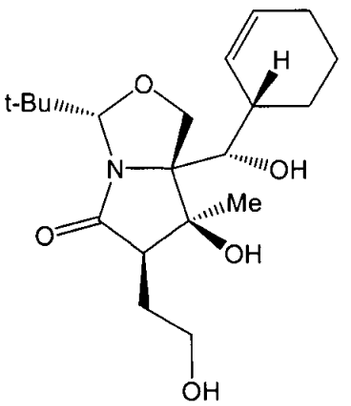
53. El método de la reivindicación 50, en donde:

el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



(X-1A)

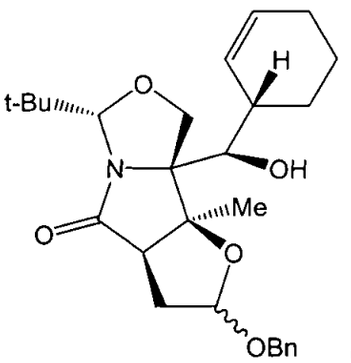
el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-1A).

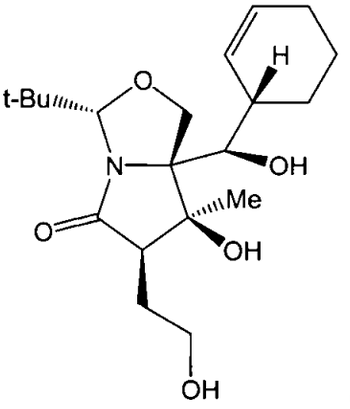
54. El método de la Reivindicación 50, en donde:

el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



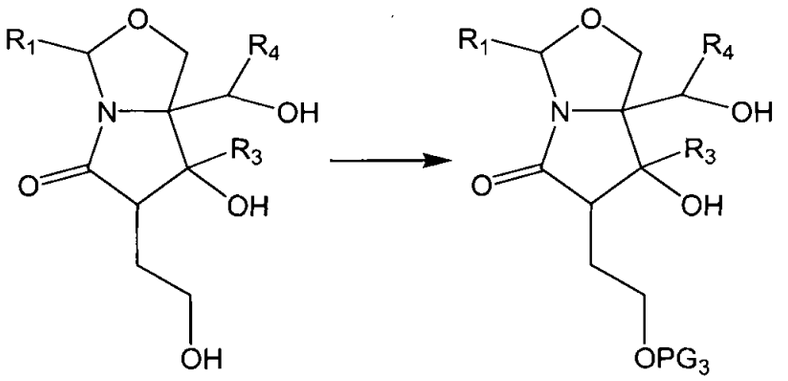
(X-1B)

el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-1B).

55. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXIV) que comprende proteger el grupo hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XXIII) para formar un compuesto de la fórmula (XXIV):



(XXIII) (XXIV)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

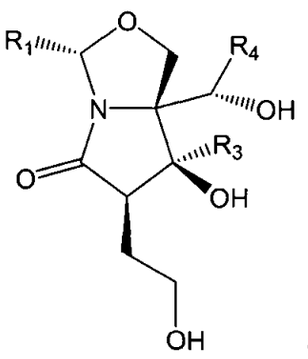
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

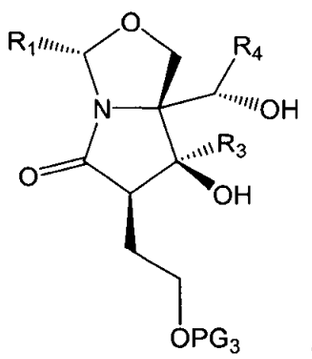
56. El método de la reivindicación 55, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-A)

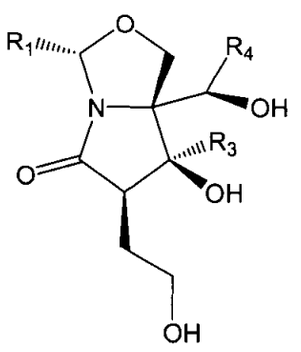
el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV-A).

57. El método de la Reivindicación 55, en donde:

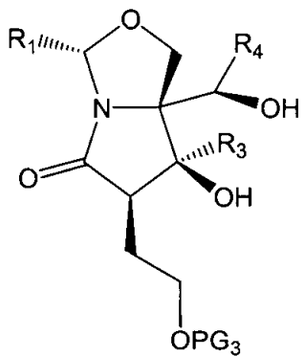
el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-B)

el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la

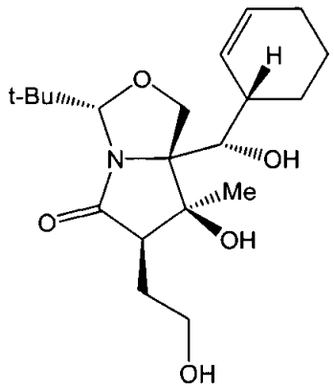
estructura:



(XXIV-B).

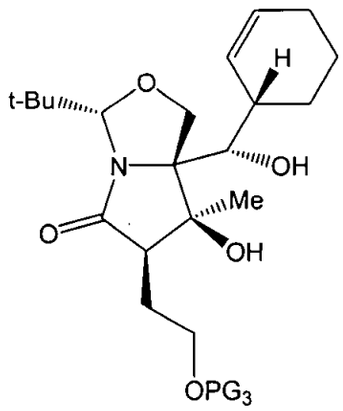
58. El método de la reivindicación 55, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-1A)

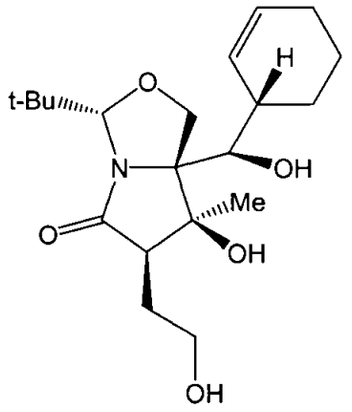
el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV-1A)

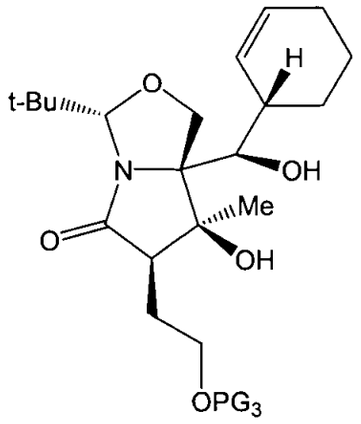
59. El método de la Reivindicación 55, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



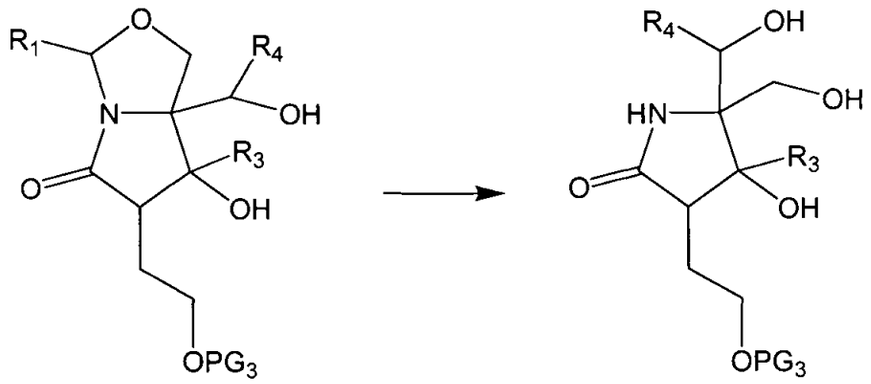
(XXIII-1B)

el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV-1B).

60. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXV), que comprende romper el grupo aminal del compuesto de la fórmula (XXIV) para formar un compuesto de la fórmula (XXV):



(XXIV) (XXV)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

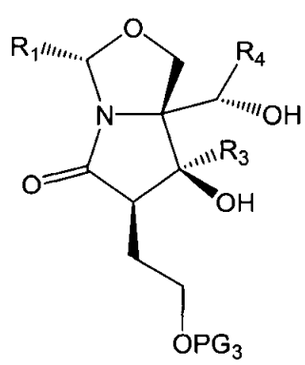
R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo,

sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

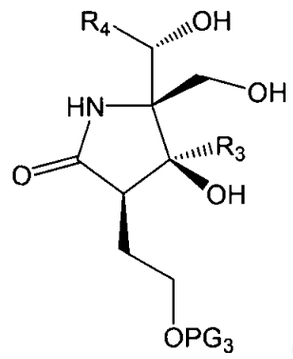
61. El método de la reivindicación 60, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV-A)

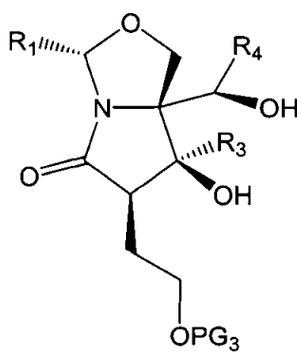
el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV-A).

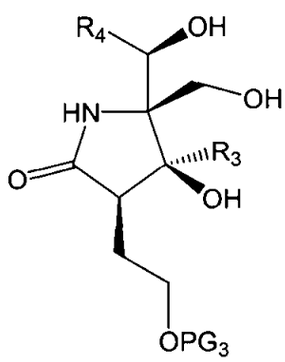
62. El método de la Reivindicación 60, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV-B)

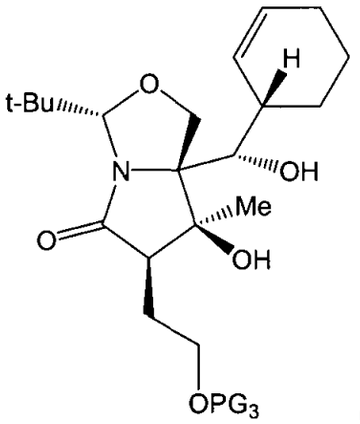
el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV-B)

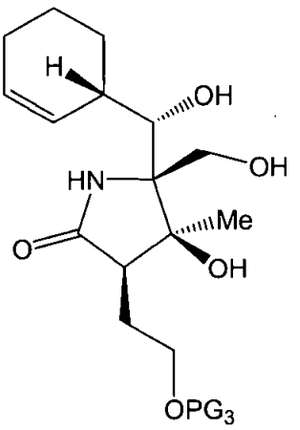
63. El método de la reivindicación 60, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV-1A)

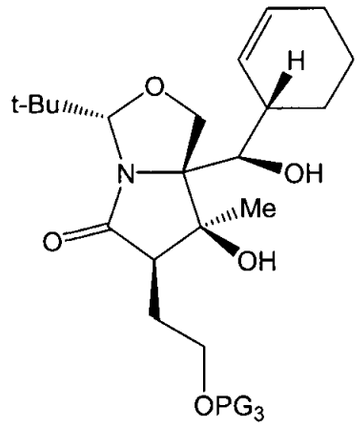
el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV-1A).

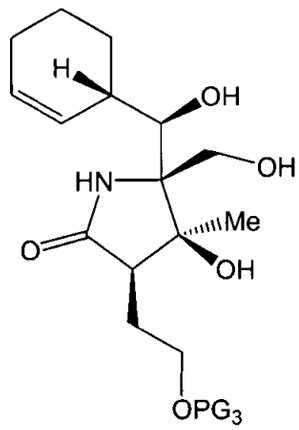
64. El método de la Reivindicación 60, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



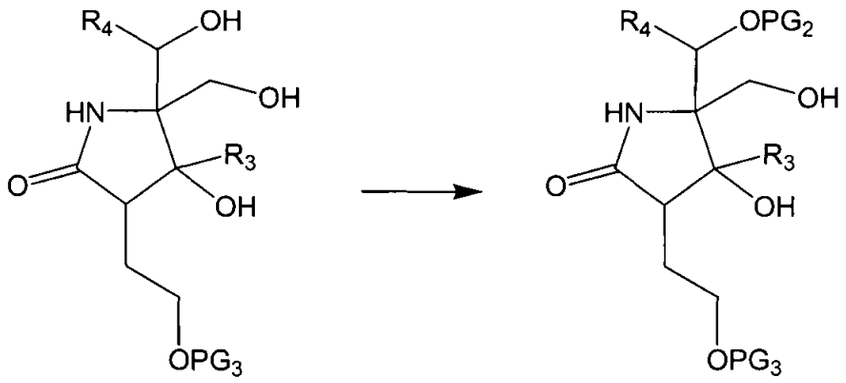
(XXIV-1B)

el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV-1B).

65. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXVp), que comprende proteger el alcohol secundario del compuesto de la fórmula (XXV) para formar un compuesto de la fórmula (XXVp):



(XXV) (XXVp)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

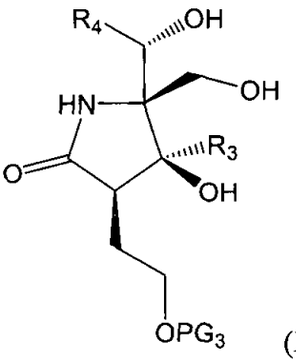
R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo,

ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_2 y PG_3 son residuos del grupo de protección.

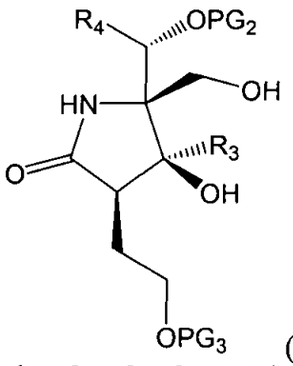
66. El método de la reivindicación 65, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV-A)

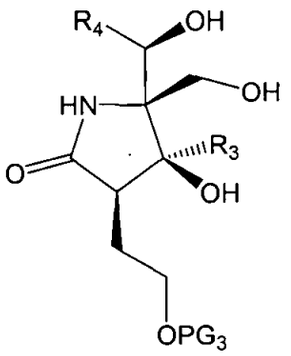
el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp-A).

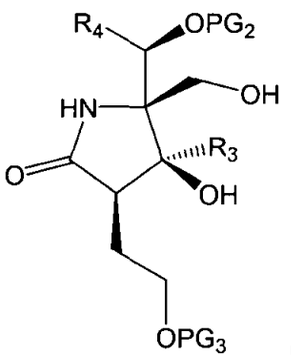
67. El método de la Reivindicación 65, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV-B)

el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:

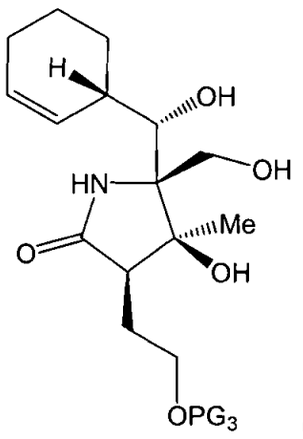


(XXVp-B).

68. El método de la reivindicación 65, en donde:

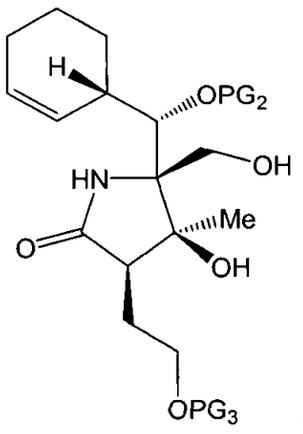
el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la

estructura:



(XXV-1A)

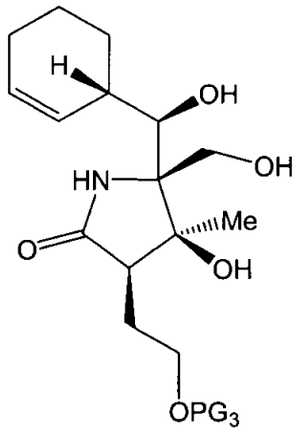
el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp-1A).

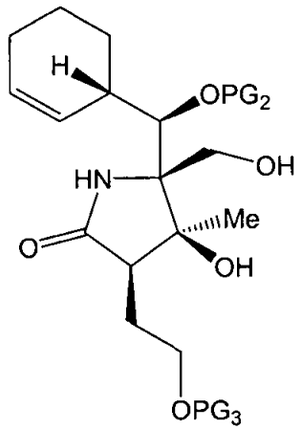
69. El método de la Reivindicación 65, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



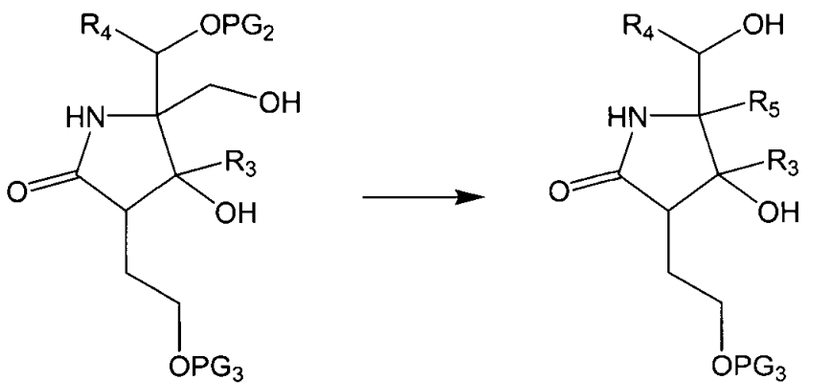
(XXV-1B)

el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp-1B).

70. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXVI), que comprende convertir el grupo alcohol primario y retirar el residuo del grupo de protección PG_2 en el alcohol secundario del compuesto de la fórmula (XXVp) para formar un compuesto de la fórmula (XXVI):



(XXVp) (XXVI)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo,

ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

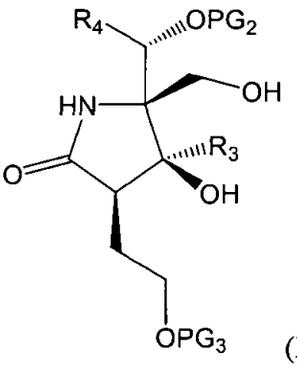
cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

PG_2 y PG_3 son residuos del grupo de protección.

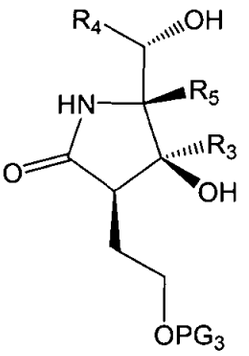
71. El método de la reivindicación 70, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp-A)

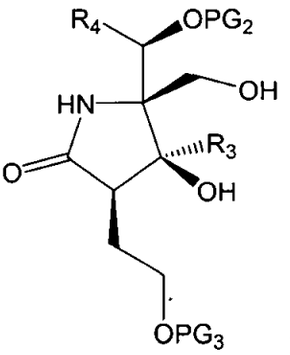
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-A).

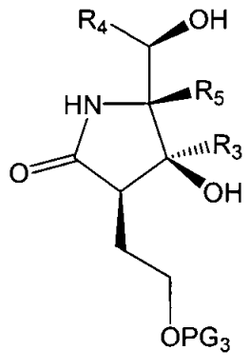
72. El método de la Reivindicación 70, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp-B)

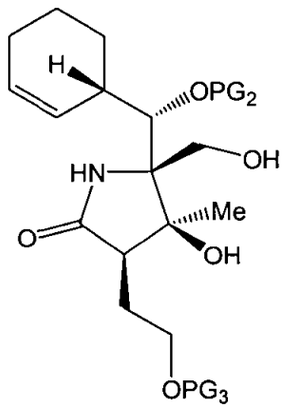
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-B).

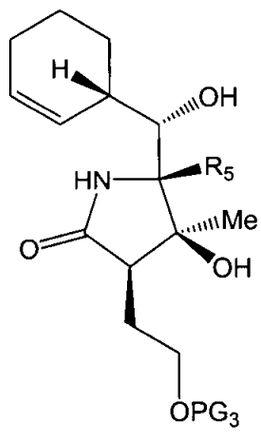
73. El método de la reivindicación 70, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp-1A)

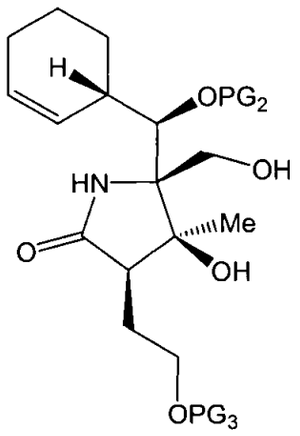
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1A).

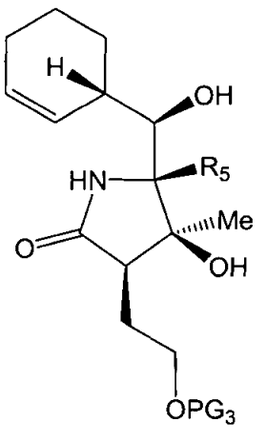
74. El método de la Reivindicación 70, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



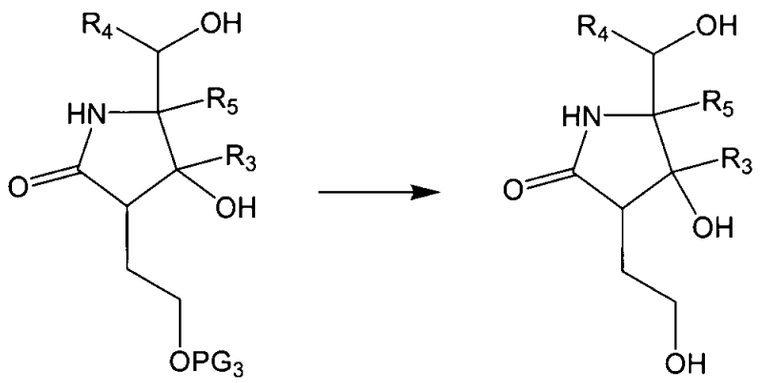
(XXVp-1B)

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1B).

75. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXVII), que comprende retirar el residuo del grupo de protección PG_3 en el alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVII):



(XXVI) (XXVII)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo,

ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

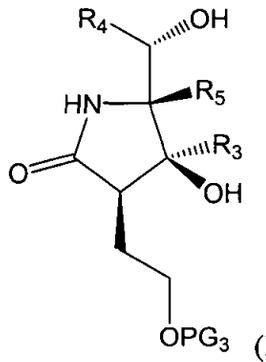
cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

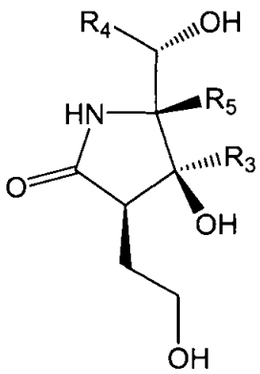
76. El método de la reivindicación 75, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-A)

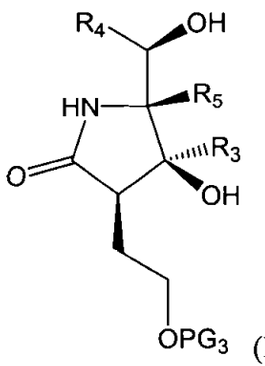
el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-A).

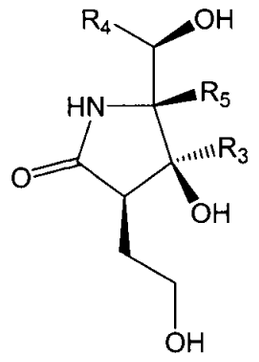
77. El método de la Reivindicación 75, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-B)

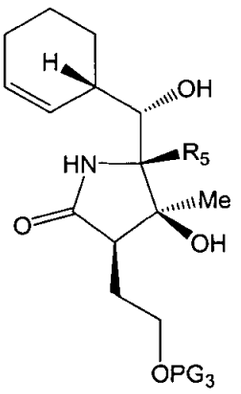
el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-B).

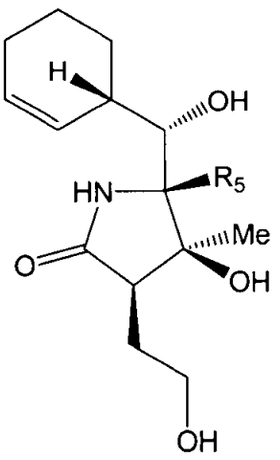
78. El método de la reivindicación 75, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1A)

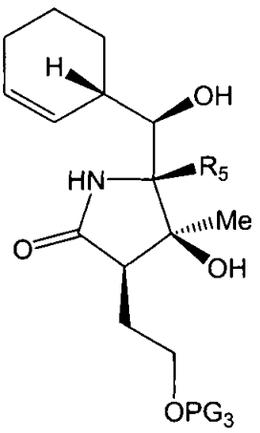
el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-1A).

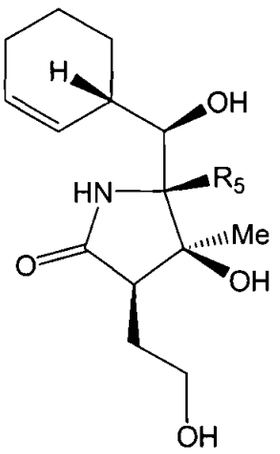
79. El método de la Reivindicación 75, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



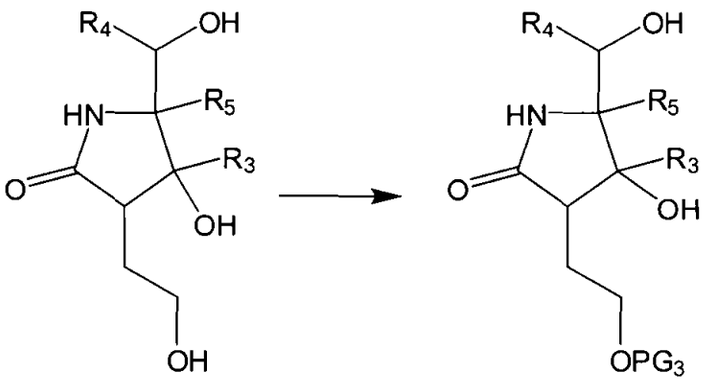
(XXVI-1B)

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-1B).

80. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXVI), que comprende proteger el alcohol primario del compuesto de la fórmula (XXVII) con el residuo del grupo de protección PG_3 para formar un compuesto de la fórmula (XXVI), en donde el PG_3 puede ser el mismo o diferente del PG_3 en la Reivindicación 57:



(XXVII) (XXVI)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo,

ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

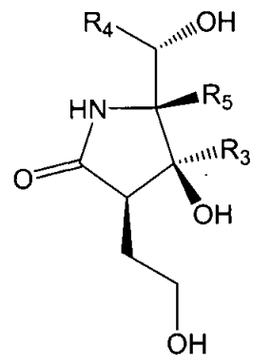
cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

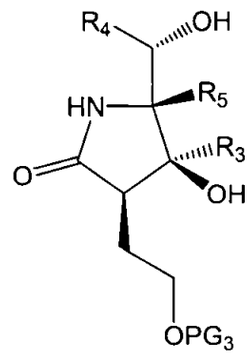
81. El método de la reivindicación 80, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-A)

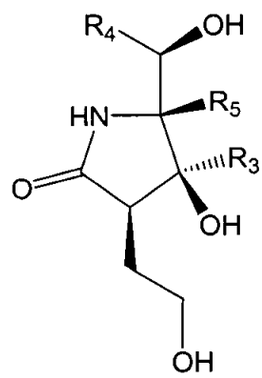
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-A).

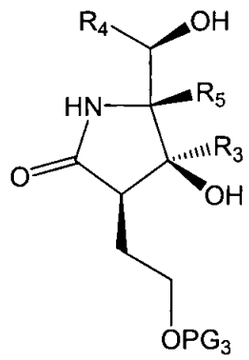
82. El método de la Reivindicación 80, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-B)

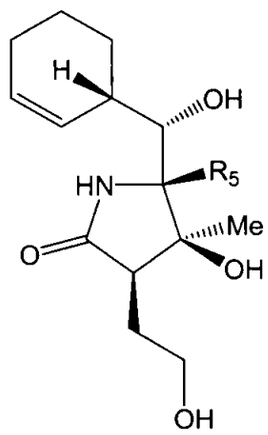
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-B).

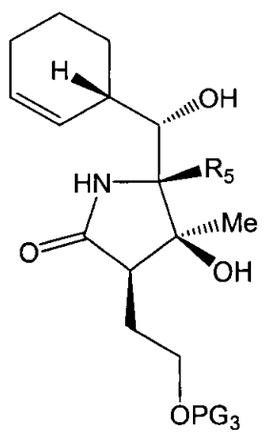
83. El método de la reivindicación 80, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-1A)

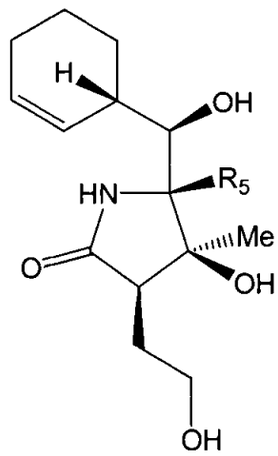
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1A).

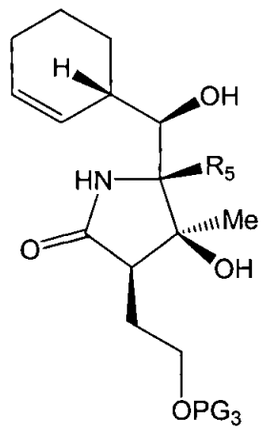
84. El método de la Reivindicación 80, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



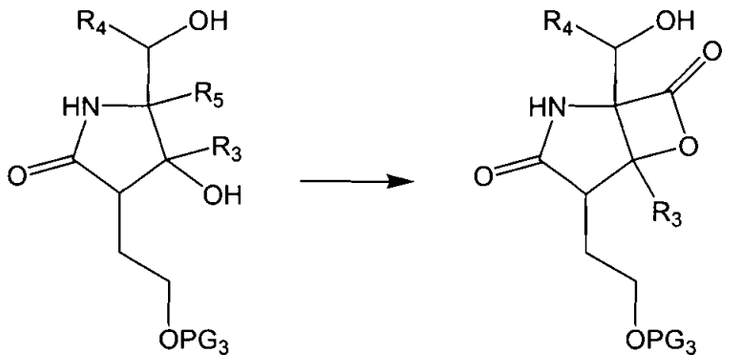
(XXVII-1B)

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1B).

85. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XXVIII), que comprende llevar a cabo una reacción de lactonización en el compuesto de la fórmula (XXVI) para formar un compuesto de la fórmula (XXVIII):



(XXVI) (XXVIII)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo,

alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

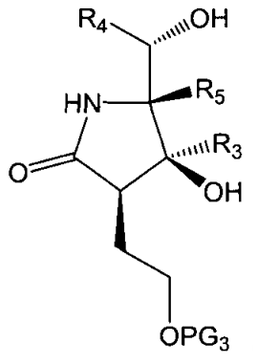
cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

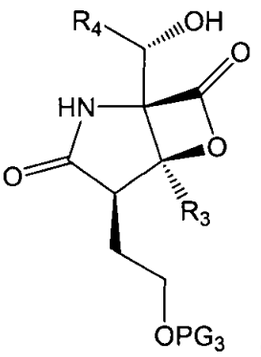
86. El método de la reivindicación 85, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-A)

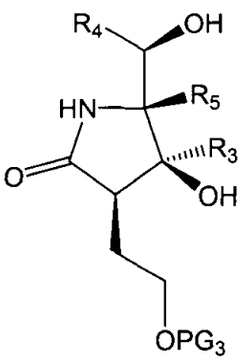
el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII-A).

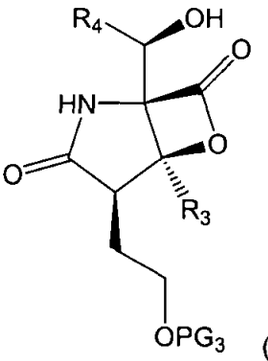
87. El método de la Reivindicación 85, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-B)

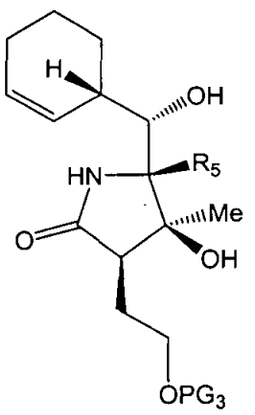
el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII-B).

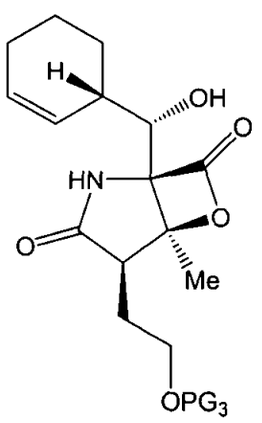
88. El método de la reivindicación 85, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1A)

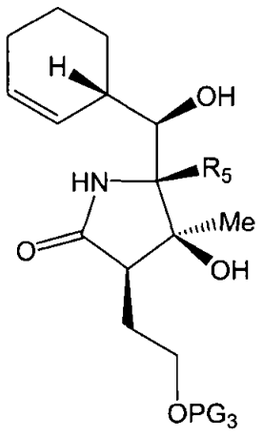
el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII-1A).

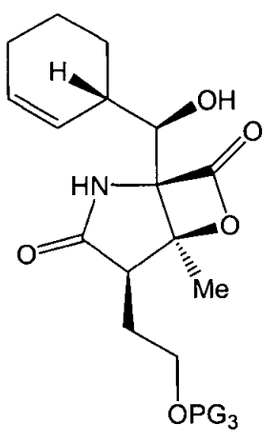
89. El método de la Reivindicación 85, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



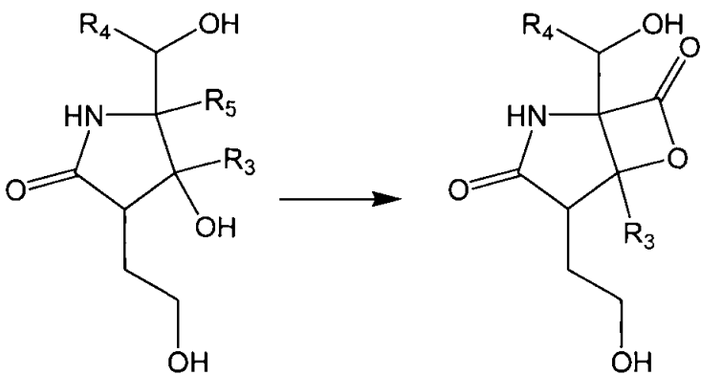
(XXVI-1B)

el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII-1B).

90. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XV) que comprende llevar a cabo una reacción de lactonización en el compuesto de la fórmula (XXVII) para formar un compuesto de la fórmula (XV):



(XXVII) (XV)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo,

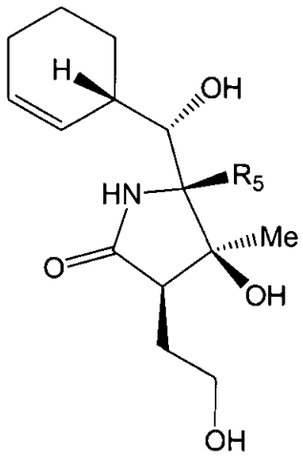
alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

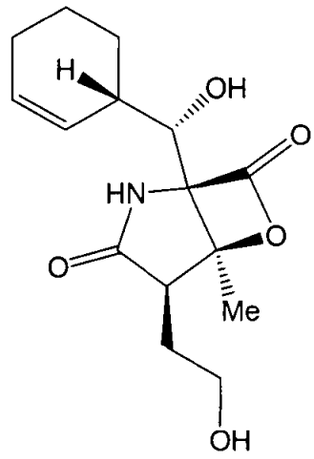
R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

con la salvedad de que el compuesto de la fórmula (XXVII) y el compuesto de la fórmula (XV) no pueden tener las siguientes estructuras y estereoquímica:

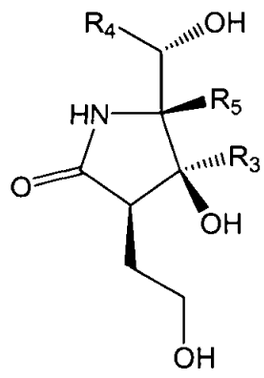




en donde R_5 es $-C(=O)OR_6$; y R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo.

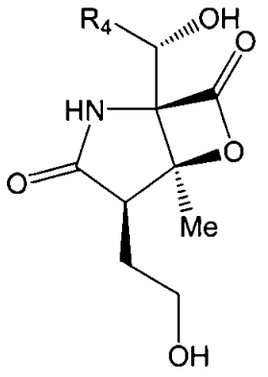
91. El método de la reivindicación 90, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-A)

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:

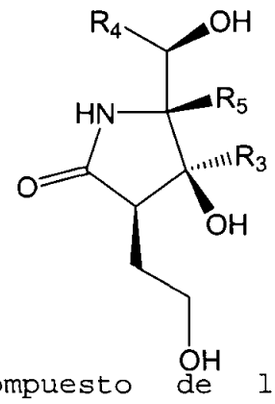


(XV-A)

con la salvedad de que R_5 no puede ser $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo; cuando R_4 es 2-ciclohexenilo y R_3 es metilo.

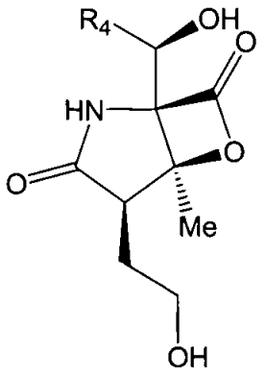
92. El método de la Reivindicación 90, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-B)

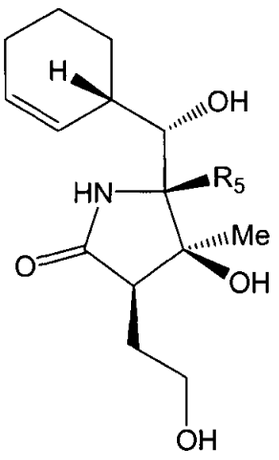
el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XV-B).

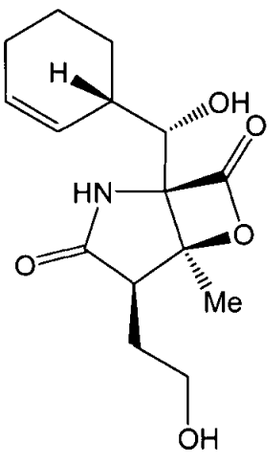
93. El método de la reivindicación 90, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-1A)

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:

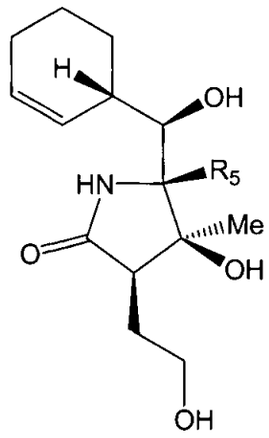


(XV-1A)

con la salvedad de que R_5 no es $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo.

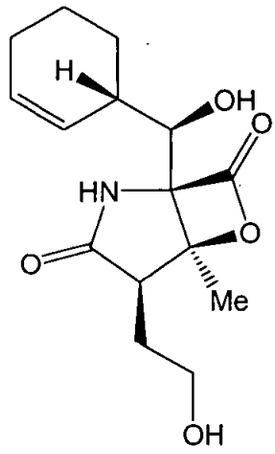
94. El método de la Reivindicación 90, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



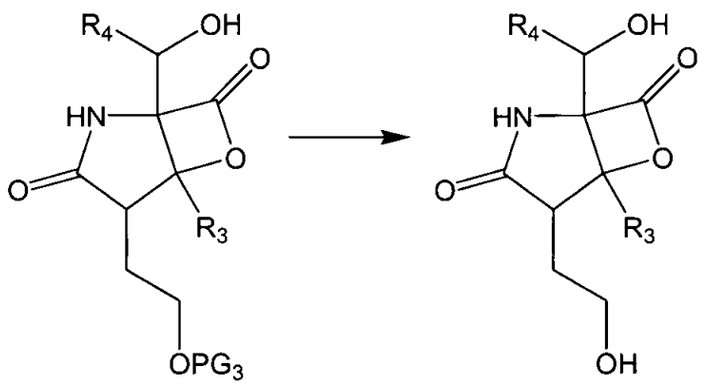
(XXVII-1B)

el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XV-1B).

95. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XV) que comprende retirar el residuo del grupo de protección PG_3 en el compuesto de la fórmula (XXVIII) para formar un compuesto de la fórmula (XV):



(XXVIII) (XV)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

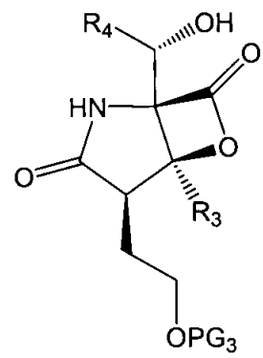
R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo,

ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

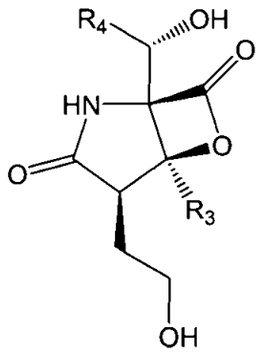
96. El método de la reivindicación 95, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII-A)

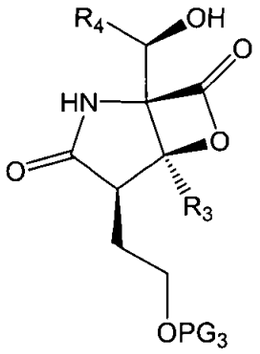
el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV -A).

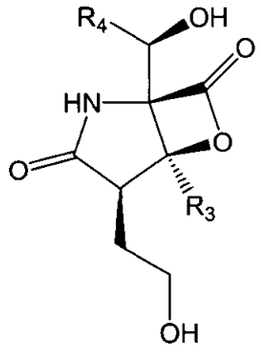
97. El método de la Reivindicación 95, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII -B)

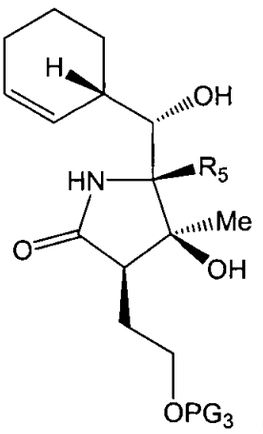
el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV -B).

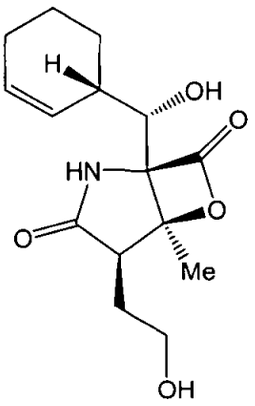
98. El método de la reivindicación 95, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII -1A)

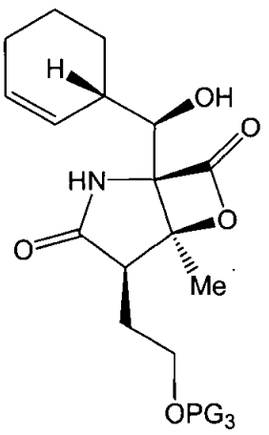
el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV-1A).

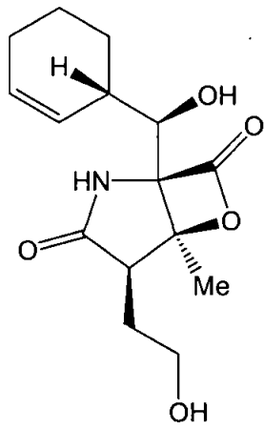
99. El método de la Reivindicación 95, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



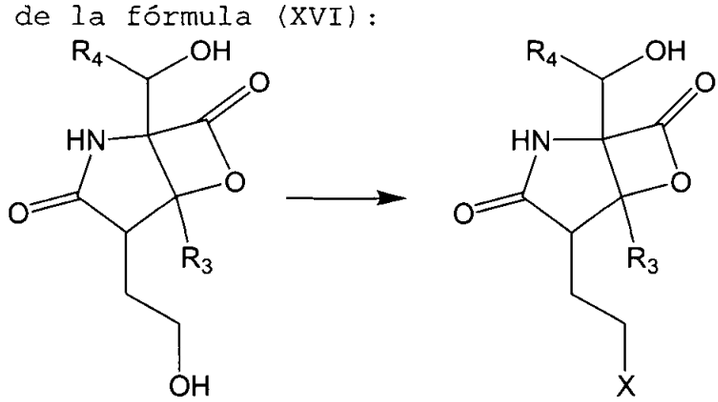
(XXVIII -1B)

el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV-1B).

100. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XVI), que comprende sustituir el grupo hidroxi primario del compuesto de la fórmula (XV) para formar un compuesto de la fórmula (XVI):



(XV) (XVI)

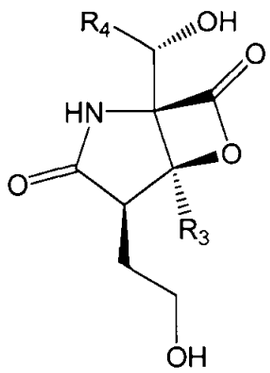
en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

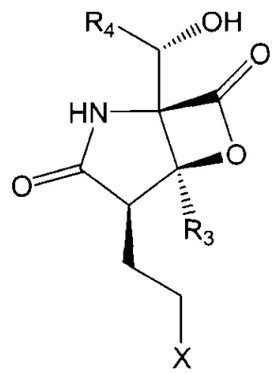
R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

con la salvedad de que el compuesto de la fórmula (XV) y el compuesto de la fórmula (XVI) no puede tener las

siguientes estructuras y estereoquímica:



(XV)

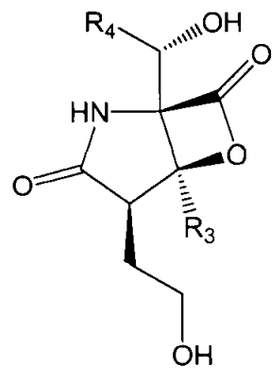


(XVI)

en donde R_3 es metilo; R_4 es 2-ciclohexenilo; y X es cloro.

101. El método de la reivindicación 100, en donde:

el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XV-A)

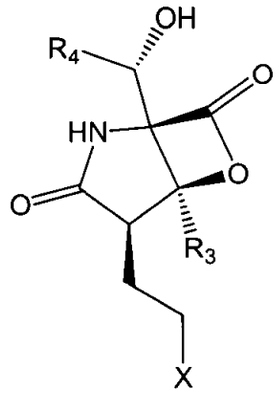
el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:

alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

X es un halógeno.

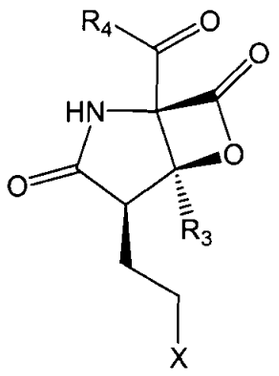
105. El método de la reivindicación 104, en donde:

el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-A)

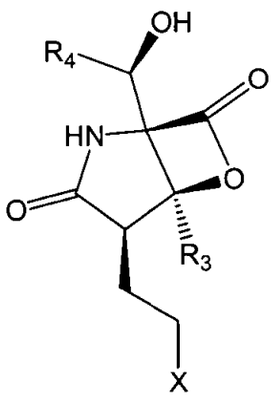
el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII).

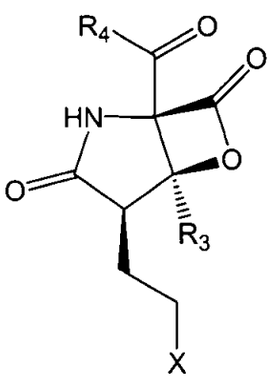
106. El método de la Reivindicación 104, en donde:

el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-B)

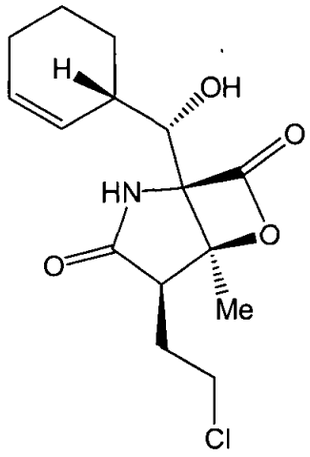
el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII).

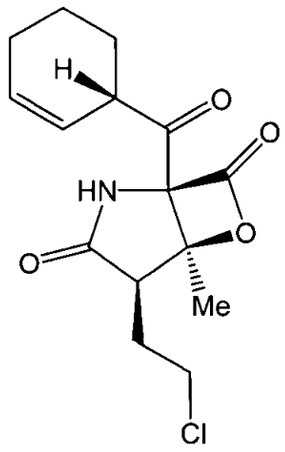
107. El método de la reivindicación 104, en donde:

el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-1A)

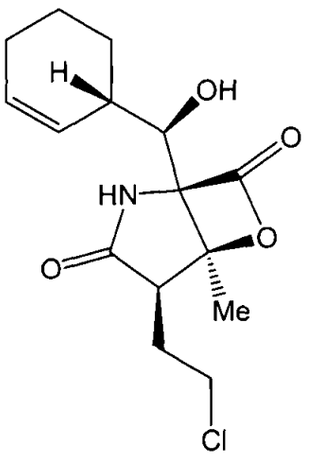
el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII-1).

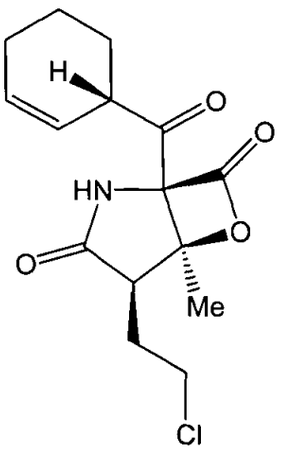
108. El método de la Reivindicación 104, en donde:

el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-1B)

el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII-1)

109. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XVI) que comprende reducir la cetona enlazada al carbono adyacente al R_4 de un compuesto de la fórmula (XXII) a un alcohol para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula (XVI):

alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

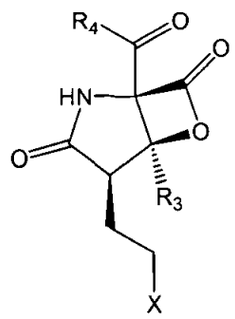
X es un halógeno.

110. El método de la Reivindicación 109, en donde la reducción comprende utilizar una enzima o $NaBH_4$ como un agente de reducción.

111. El método de la Reivindicación 110, en donde la enzima se selecciona del grupo que consiste de KRED-EXP-B1Y y KRED-EXP-C1A.

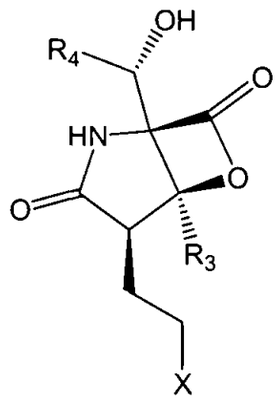
112. El método de la Reivindicación 109, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII)

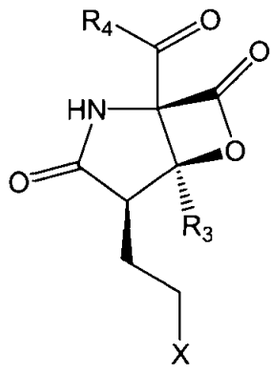
el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-A).

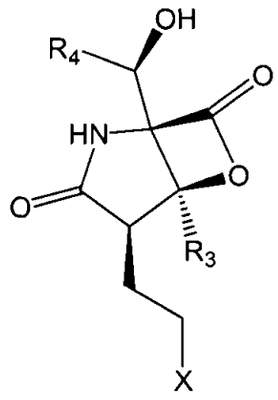
113. El método de la Reivindicación 109, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII)

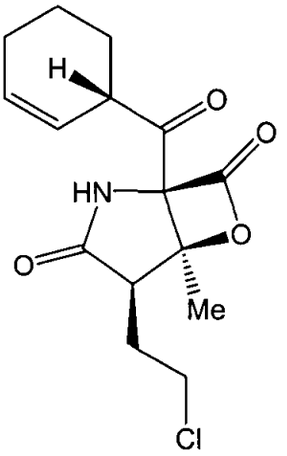
el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-B).

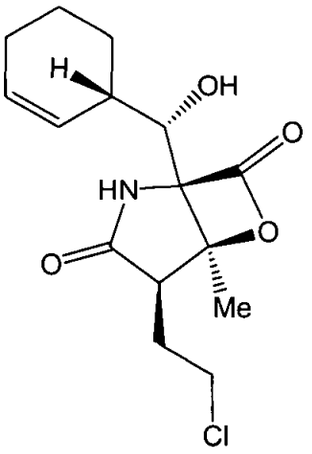
114. El método de la reivindicación 109, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



(XXII-1)

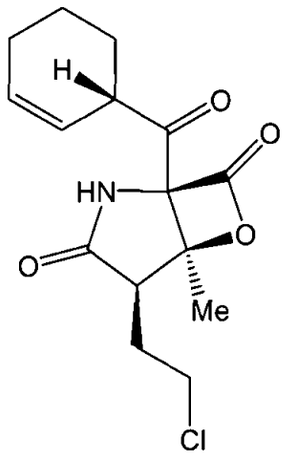
el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-1A).

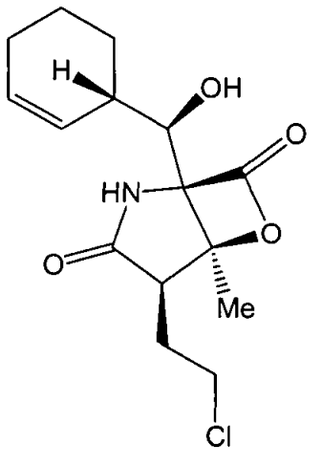
115. El método de la Reivindicación 109, en donde:

el compuesto de la fórmula (XXII) tiene la estructura:



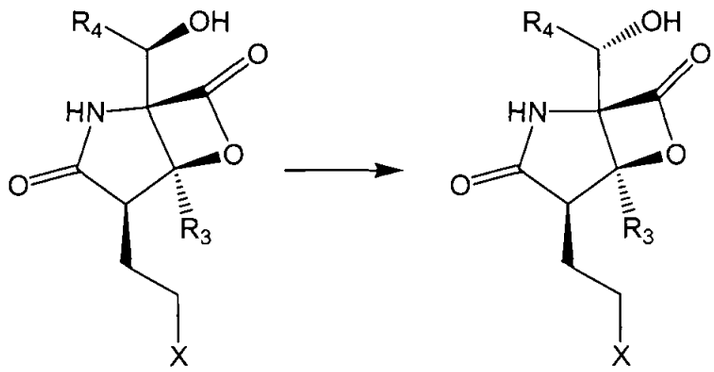
(XXII-1)

el compuesto de la fórmula (XVI) tiene la estructura:



(XVI-1B).

116. Un método para preparar un compuesto de la fórmula (XVI-A), que comprende invertir la estereoquímica del grupo hidroxi secundario del compuesto de la fórmula (XVI-B) para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula (XVI-A):

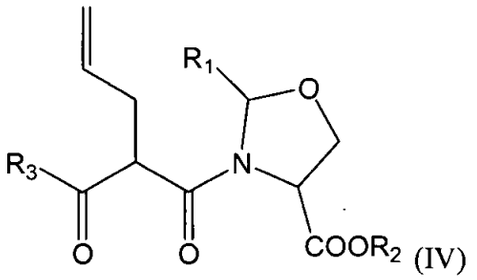


(XVI-1B) (XVI-1A)

en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo;

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo,



(IV)

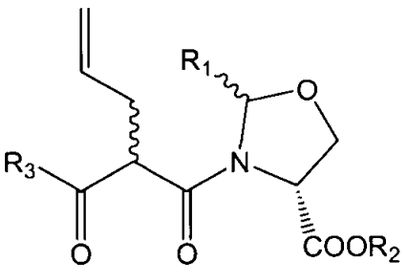
en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

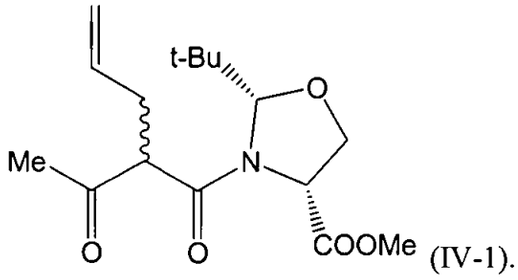
R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo.

122. El compuesto de la Reivindicación 121, en donde el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:

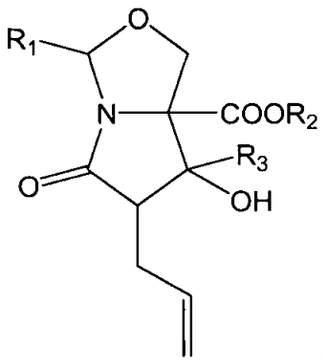


123. El compuesto de la Reivindicación 121, en donde el compuesto de la fórmula (IV) tiene la estructura:



(IV-1).

124. Un compuesto de la fórmula (V):



(V)

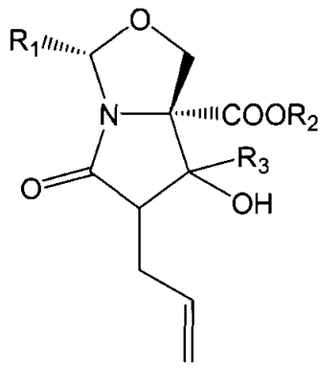
en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

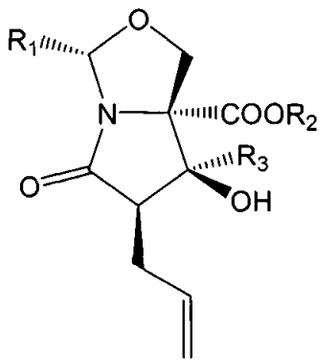
R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo.

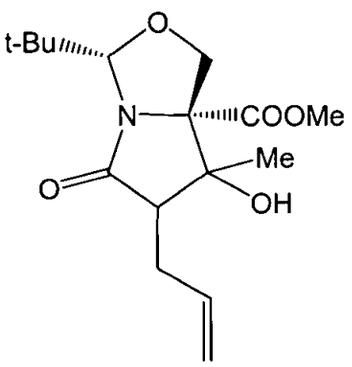
125. El compuesto de la Reivindicación 124, en donde el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:



126. El compuesto de la Reivindicación 124, en donde el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:

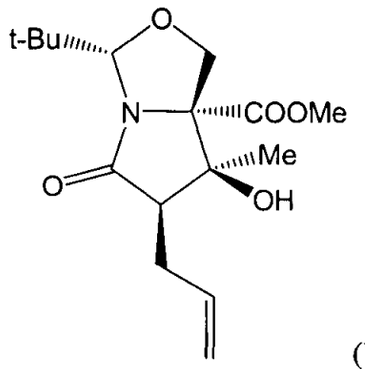


127. El compuesto de la Reivindicación 124, en donde el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:



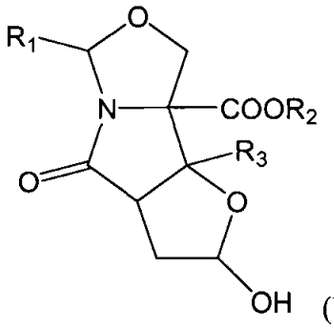
(V-1).

128. El compuesto de la Reivindicación 124, en donde el compuesto de la fórmula (V) tiene la estructura:



(V-1A).

129. Un compuesto de la fórmula (VI):



(VI)

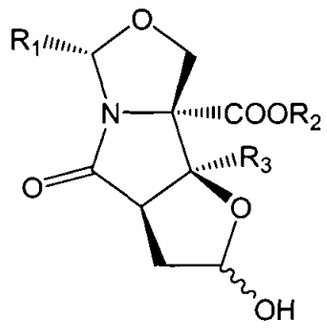
en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

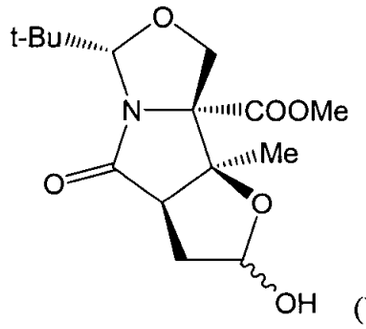
R_2 se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo; y

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo.

130. El compuesto de la Reivindicación 129, en donde el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura:

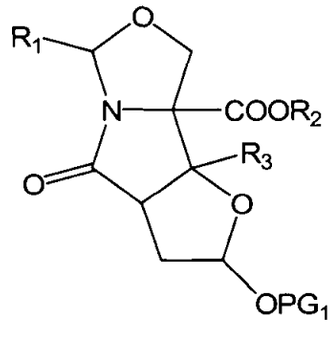


131. El compuesto de la Reivindicación 129, en donde el compuesto de la fórmula (VI) tiene la estructura:



(VI-1).

132. Un compuesto de la fórmula (VII):



(VII)

en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

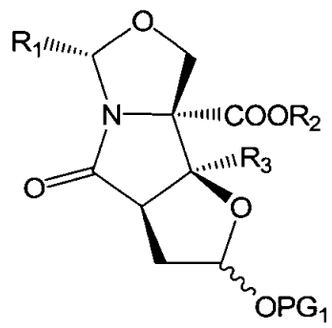
R_2 se selecciona del grupo que consiste de

hidrógeno, o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes, alquilo C_{1-6}, arilo y arilalquilo;

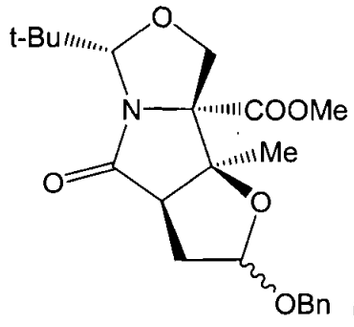
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo; y

PG_1 es un residuo del grupo de protección.

133. El compuesto de la Reivindicación 132, en donde el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura:

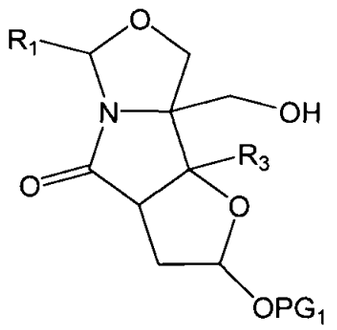


134. El compuesto de la Reivindicación 132, en donde el compuesto de la fórmula (VII) tiene la estructura:



(VII-1).

135. Un compuesto de la fórmula (VIII):



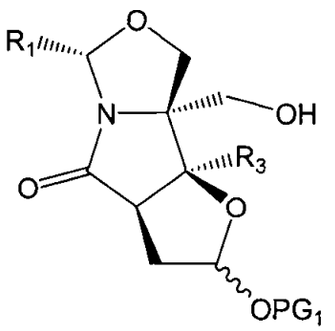
en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

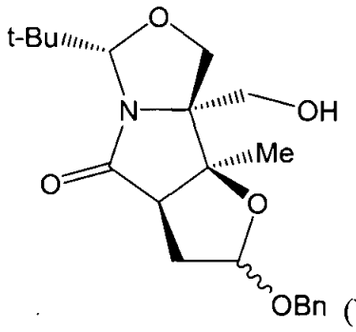
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo; y

PG_1 es un residuo del grupo de protección.

136. El compuesto de la Reivindicación 135, en donde el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura:

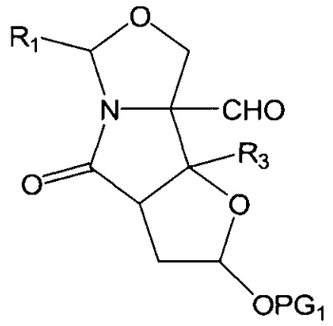


137. El compuesto de la Reivindicación 135, en donde el compuesto de la fórmula (VIII) tiene la estructura:



(VIII-1).

138. Un compuesto de la fórmula (IX):



en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo; y

PG_1 es un residuo del grupo de protección.

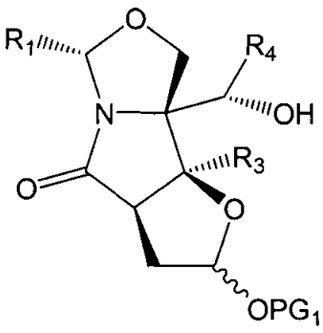
139. El compuesto de la Reivindicación 138, en donde el compuesto de la fórmula (IX) tiene la estructura:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

PG_1 es un residuo del grupo de protección.

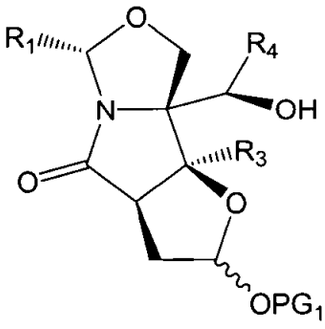
142. El compuesto de la Reivindicación 141, en

donde el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



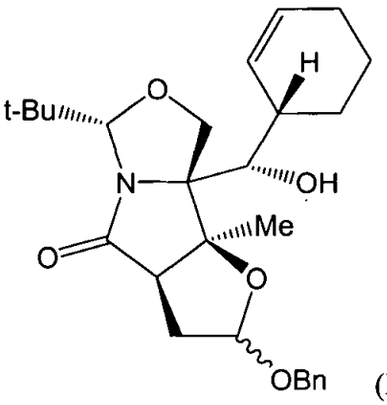
(X-A).

143. El compuesto de la Reivindicación 141, en donde el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



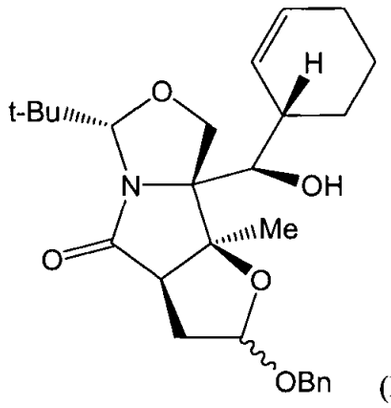
(X-B).

144. El compuesto de la Reivindicación 141, en donde el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



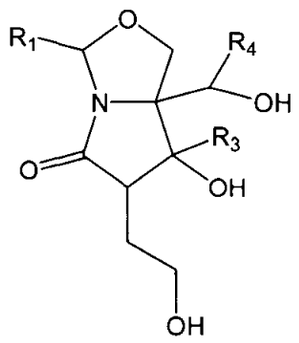
(X-1A).

145. El compuesto de la Reivindicación 141, en donde el compuesto de la fórmula (X) tiene la estructura:



(X-1B).

146. Un compuesto de la fórmula (XXIII):



en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

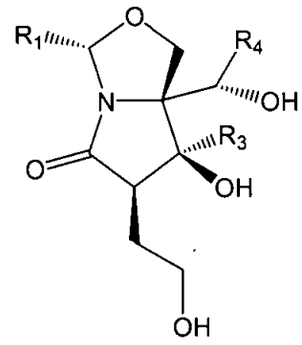
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo

C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

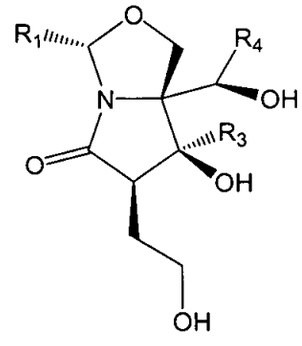
PG_1 es un residuo del grupo de protección.

147. El compuesto de la Reivindicación 146, en donde el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



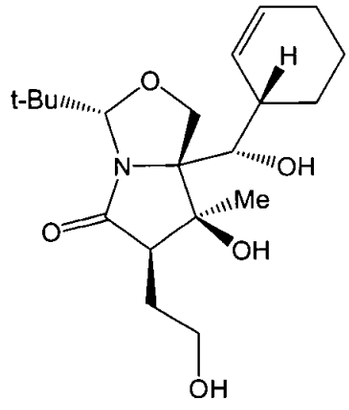
(XXIII-A).

148. El compuesto de la Reivindicación 146, en donde el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-B).

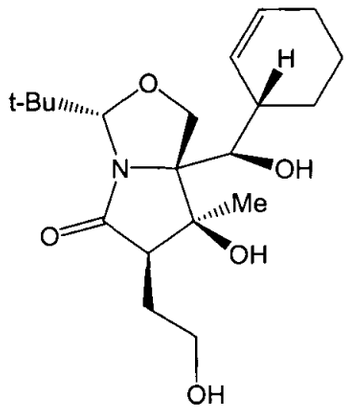
149. El compuesto de la Reivindicación 146, en donde el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-1A).

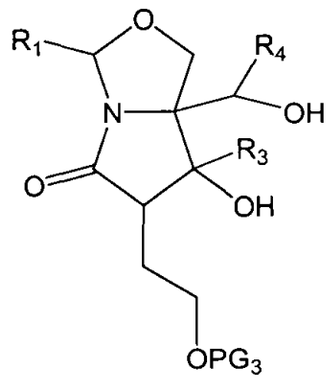
150. El compuesto de la Reivindicación 146, en

donde el compuesto de la fórmula (XXIII) tiene la estructura:



(XXIII-1B).

151. Un compuesto de la fórmula (XXIV):



en donde:

R_1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} sustituido o no sustituido;

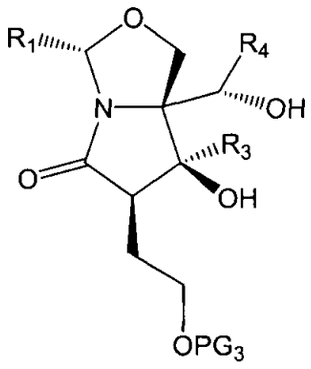
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo

C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

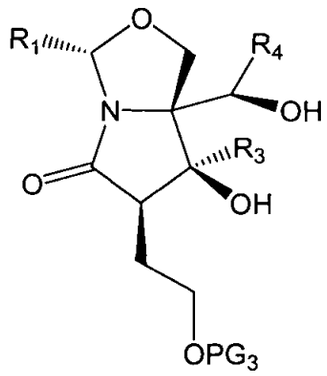
PG_3 es un residuo del grupo de protección.

152. El compuesto de la Reivindicación 151, en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



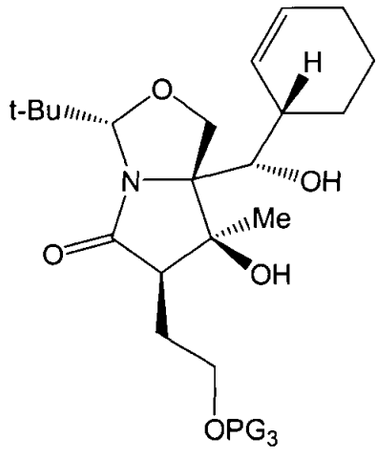
(XXIV -A).

153. El compuesto de la Reivindicación 151, en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



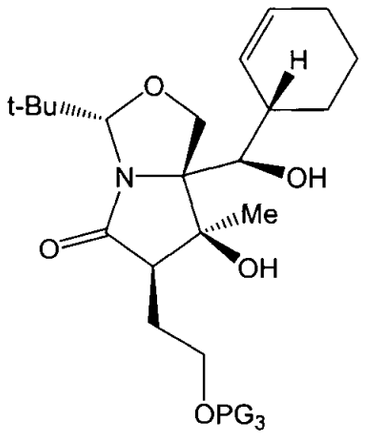
(XXIV -B).

154. El compuesto de la Reivindicación 151, en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



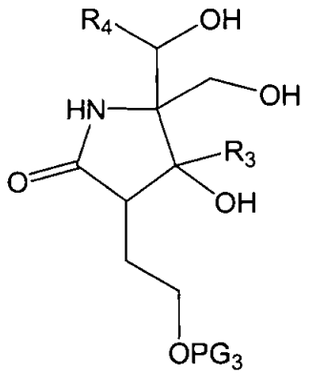
(XXIV -1A).

155. El compuesto de la Reivindicación 151, en donde el compuesto de la fórmula (XXIV) tiene la estructura:



(XXIV -1B).

156. Un compuesto de la fórmula (XXV):



en donde:

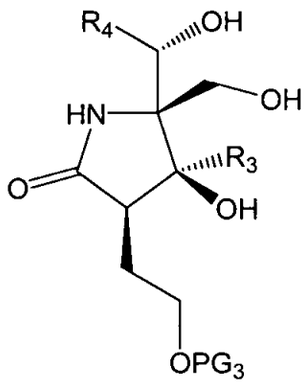
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo

C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

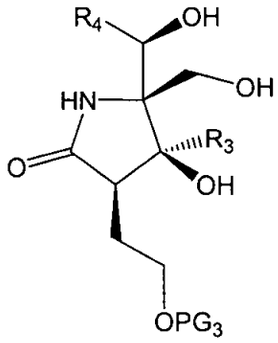
PG_3 es un residuo del grupo de protección.

157. El compuesto de la Reivindicación 156, en donde el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



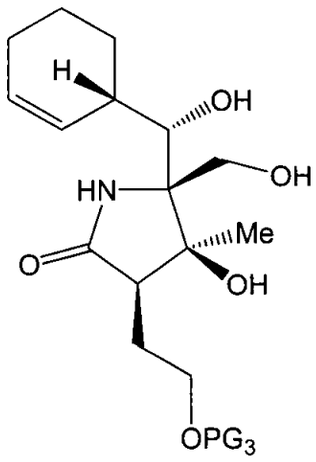
(XXV -A).

158. El compuesto de la Reivindicación 156, en donde el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



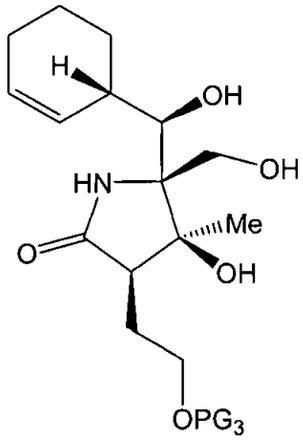
(XXV -B).

159. El compuesto de la Reivindicación 156, en donde el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



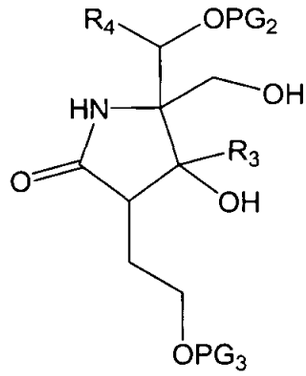
(XXV -1A).

160. El compuesto de la Reivindicación 156, en donde el compuesto de la fórmula (XXV) tiene la estructura:



(XXV -1B).

161. Un compuesto de la fórmula (XXVp):



en donde:

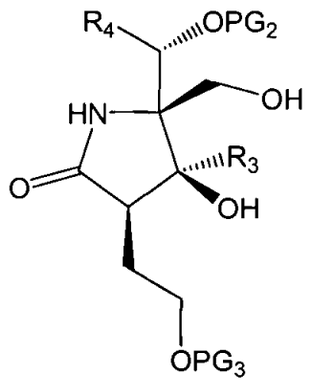
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12},

heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

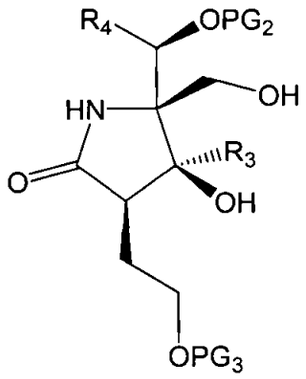
PG_2 y PG_3 son residuos del grupo de protección.

162. El compuesto de la Reivindicación 161, en donde el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



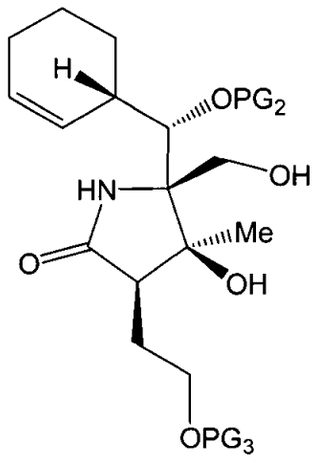
(XXVp -A).

163. El compuesto de la Reivindicación 161, en donde el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



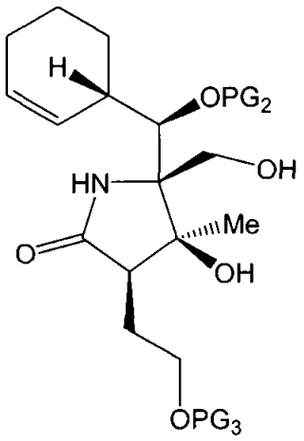
(XXVp -B).

164. El compuesto de la Reivindicación 161, en donde el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



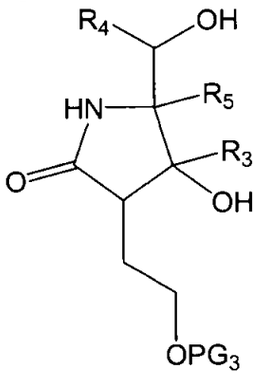
(XXVp -1A).

165. El compuesto de la Reivindicación 161, en donde el compuesto de la fórmula (XXVp) tiene la estructura:



(XXVp -1B).

166. Un compuesto de la fórmula (XXVI):



en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12},

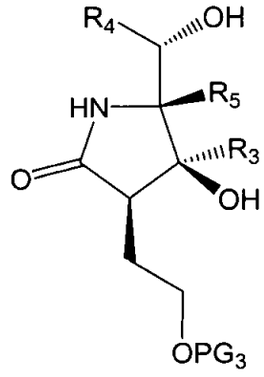
nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

PG_3 es un residuo del grupo de protección.

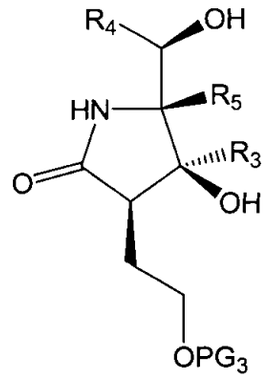
167. El compuesto de la Reivindicación 166, en donde el residuo del grupo de protección PG_3 se selecciona del grupo que consiste de benzoilo, TBS y TES.

168. El compuesto de la Reivindicación 166, en donde el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



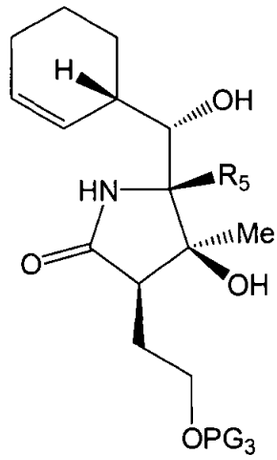
(XXVI-A).

169. El compuesto de la Reivindicación 166, en donde el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



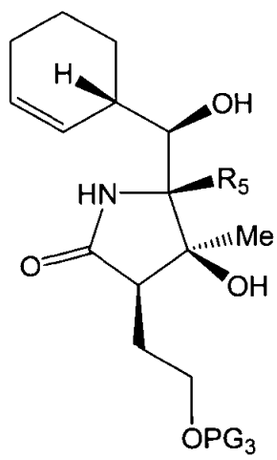
(XXVI-B).

170. El compuesto de la Reivindicación 166, en donde el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



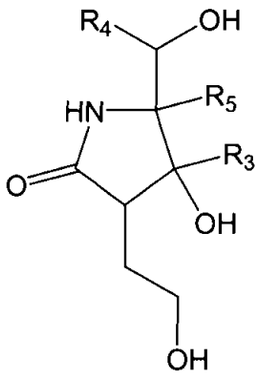
(XXVI-1A).

171. El compuesto de la Reivindicación 166, en donde el compuesto de la fórmula (XXVI) tiene la estructura:



(XXVI-1B).

172. Un compuesto de la fórmula (XXVII):



en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo, heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo,

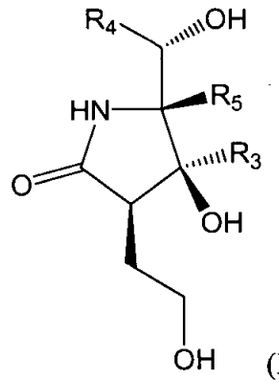
tiocianoalquilo, acidalquilo bórónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

R_5 se selecciona del grupo que consiste de $-C(=O)OR_6$, $-C(=O)SR_6$, $-C(=O)NR_6R_6$ y $-C(=O)Z$;

cada R_6 puede seleccionarse independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, halógeno o variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-24}, acilo, alquilacilo, arilacilo, arilo, arilalquilo, p-nitrofenilo, pentafluorofenilo, pentafluoroetilo, trifluoroetilo, tricloroetilo y heteroarilo;

Z puede ser un halógeno; y

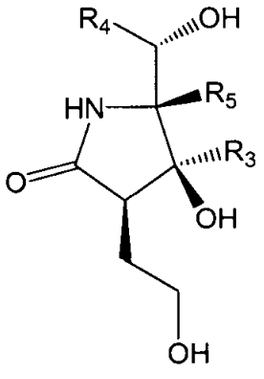
con la salvedad de que el compuesto de la fórmula (XXVII) no puede tener la estructura y estereoquímica de un compuesto de la fórmula (XXVII-A):



(XXVII-A)

en donde R_3 es metilo; R_4 es 2-ciclohexenilo, R_5 es $-C(=O)OR_6$ y R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo.

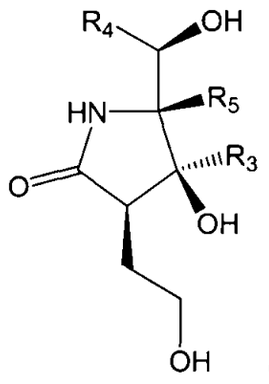
173. El compuesto de la Reivindicación 172, en donde el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII -A)

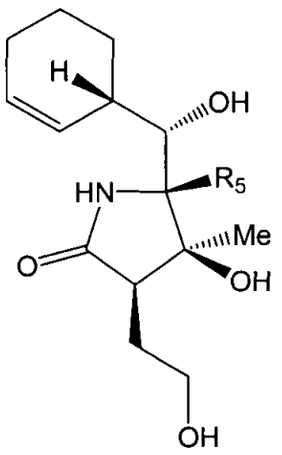
con la salvedad de que cuando R_3 es metilo; R_5 es $-C(=O)OR_6$; y R_6 es hidrógeno, metilo, o t-butilo, entonces R_4 no puede ser 2-ciclohexilo.

174. El compuesto de la Reivindicación 172, en donde el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII -B).

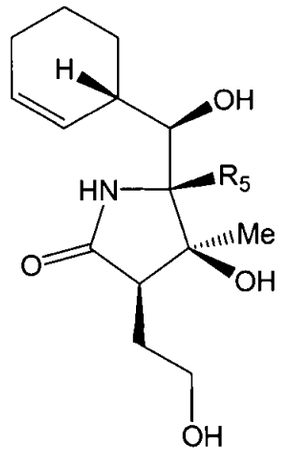
175. El compuesto de la Reivindicación 172, en donde el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII -1A)

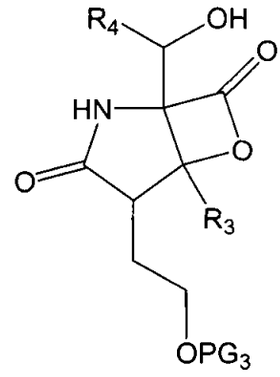
con la salvedad de que R_5 no es $-C(=O)OR_6$, en donde R_6 es hidrógeno, metilo o t-butilo.

176. El compuesto de la Reivindicación 172, en donde el compuesto de la fórmula (XXVII) tiene la estructura:



(XXVII-1B).

177. Un compuesto de la fórmula (XXVIII):



en donde:

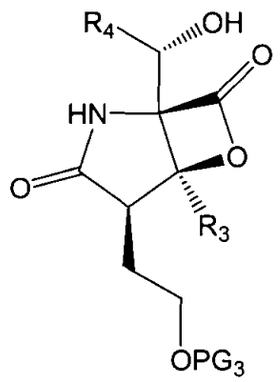
R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado;

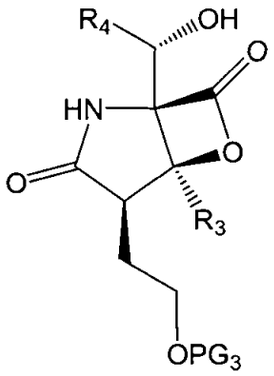
PG_3 es un residuo del grupo de protección; y

Con la salvedad de que el compuesto de la fórmula (XXVIII) no puede tener la estructura y estereoquímica de un compuesto de la fórmula (XXVIII-A):



en donde R_3 es metilo; R_4 es 2-ciclohexenilo; y PG_3 es $-C(=O)CH_2CH_3$ o mesilato.

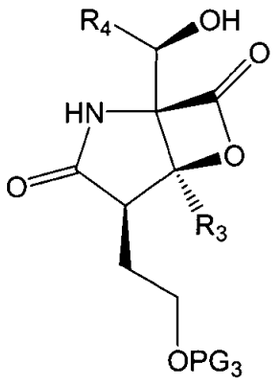
178. El compuesto de la reivindicación 177, en donde el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII-A)

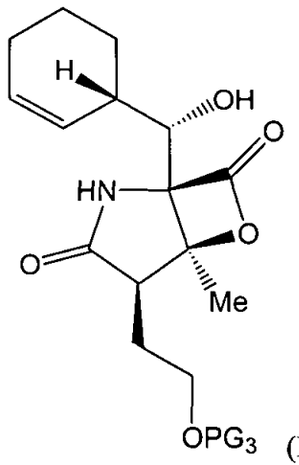
con la salvedad de que si R_4 es 2-ciclohexenilo y R_3 es metilo, entonces PG_3 no puede ser $-C(=O)CH_2CH_3$ o mesilato.

179. El compuesto de la Reivindicación 177, en donde el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



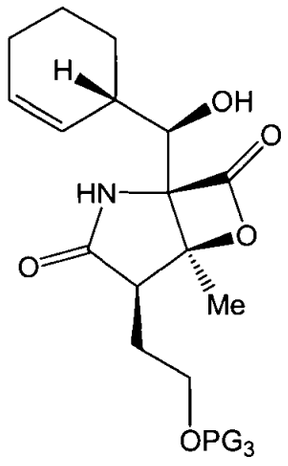
(XXVIII -B).

180. El compuesto de la Reivindicación 177, en donde el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



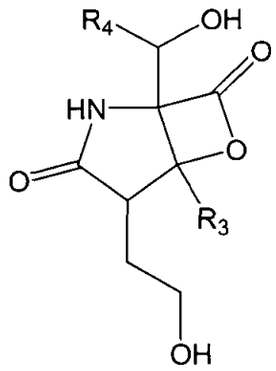
(XXVIII -1A).

181. El compuesto de la Reivindicación 177, en donde el compuesto de la fórmula (XXVIII) tiene la estructura:



(XXVIII -1B).

182. Un compuesto de la fórmula (XV):



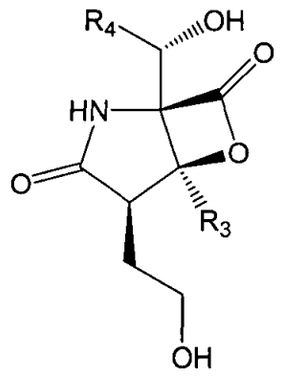
en donde:

R_3 se selecciona del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alquenilo C_{2-6}, cicloalquenilo C_{3-6}, arilo y arilalquilo:

R_4 puede seleccionarse del grupo que consiste de variantes sustituidas o no sustituidas de los siguientes: alquilo C_1-C_{12}, alquenilo C_2-C_{12}, alquinilo C_2-C_{12}, cicloalquilo C_3-C_{12}, cicloalquenilo C_3-C_{12}, cicloalquinilo C_3-C_{12}, heterociclilo C_3-C_{12}, arilo, heteroarilo, arilalquilo,

heteroarilalquilo, (cicloalquil)alquilo, (heterociclil)alquilo, acilo, acilalquilo, alquiloxicarboniloxi, carbonilacilo, aminocarbonilo, azido, azidoalquilo, aminoalquilo, sal de un aminoalquilo, carboxialquilo, sal de un carboxialquilo, alquilaminoalquilo, sal de un alquilaminoalquilo, dialquilaminoalquilo, sal de un dialquilaminoalquilo, fenilo, alquiltioalquilo, ariltioalquilo, carboxi, ciano, alcanosulfonilalquilo, alcanosulfinilalquilo, alcoxisulfinilalquilo, tiocianoalquilo, acidalquilo borónico, esteralquilo borónico, guanidinoalquilo, sal de guanidinoalquilo, sulfoalquilo, sal de un sulfoalquilo, alcoxisulfonilalquilo, sulfooxialquilo, sal de un sulfooxialquilo, alcoxisulfoniloxialquilo, fosfonooxialquilo, sal de un fosfonooxialquilo, (alquilfosfooxi)alquilo, fosforilalquilo, sal de un fosforilalquilo, (alquilfosforil)alquilo, piridinilalquilo, sal de un piridinilalquilo, sal de un heteroarilalquilo y alquilo halogenado, incluyendo alquilo polihalogenado; y

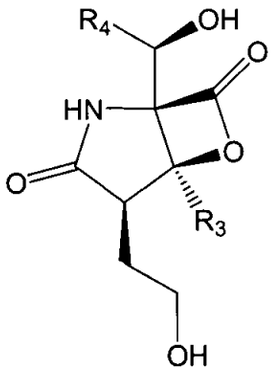
con la salvedad de que el compuesto de la fórmula (XV) no puede tener la estructura y estereoquímica de un compuesto de la fórmula (XV-A):



(XV -A)

con la salvedad de que si R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser 2-ciclohexenilo, ciclohexilo, isopropilo o fenilo.

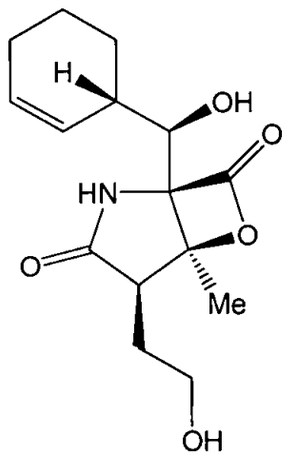
184. El compuesto de la Reivindicación 182, en donde el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV -B)

con la salvedad de que si R_3 es metilo, entonces R_4 no puede ser ciclohexilo, isopropilo o fenilo.

185. El compuesto de la Reivindicación 182, en donde el compuesto de la fórmula (XV) tiene la estructura:



(XV -1B).

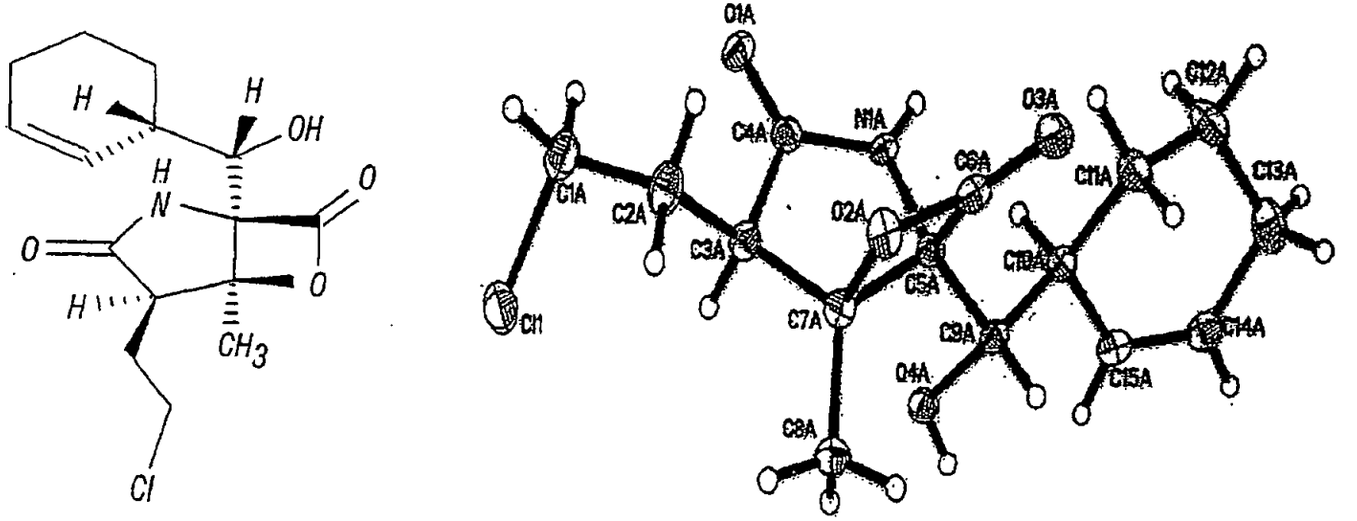

H
H
OH
H
N
O
O
O
H
CH3
Cl
O1A
C4A
N1A
O3A
C6A
C12A
C1A
C2A
C3A
O2A
C5A
C11A
C13A
C10A
C11
C7A
C9A
C14A
O4A
C15A
C8A

FIG. 1

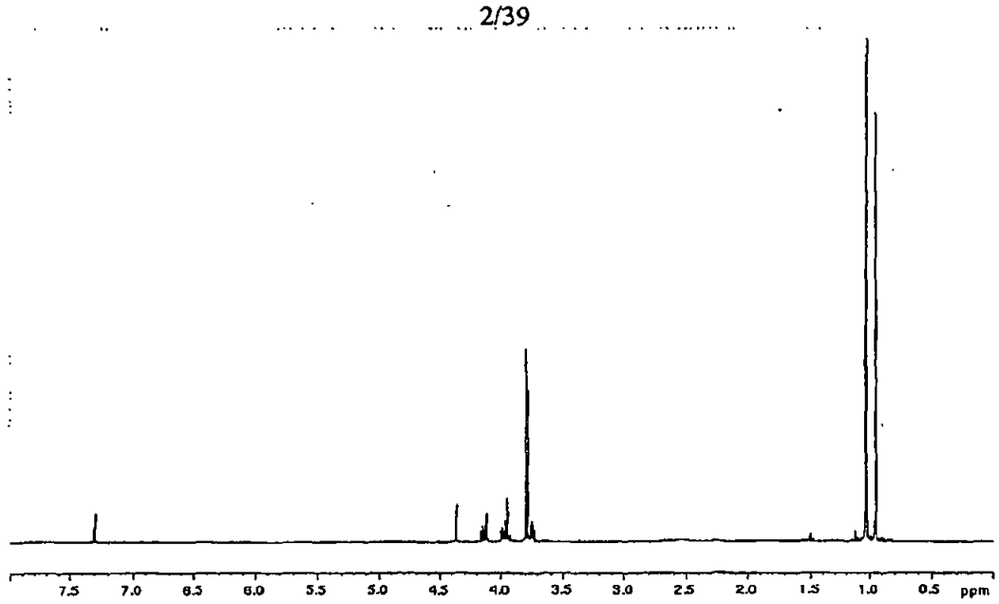


Fig-2: RMN-^{1}H de compuesto (I-1) en $CDCl_3$

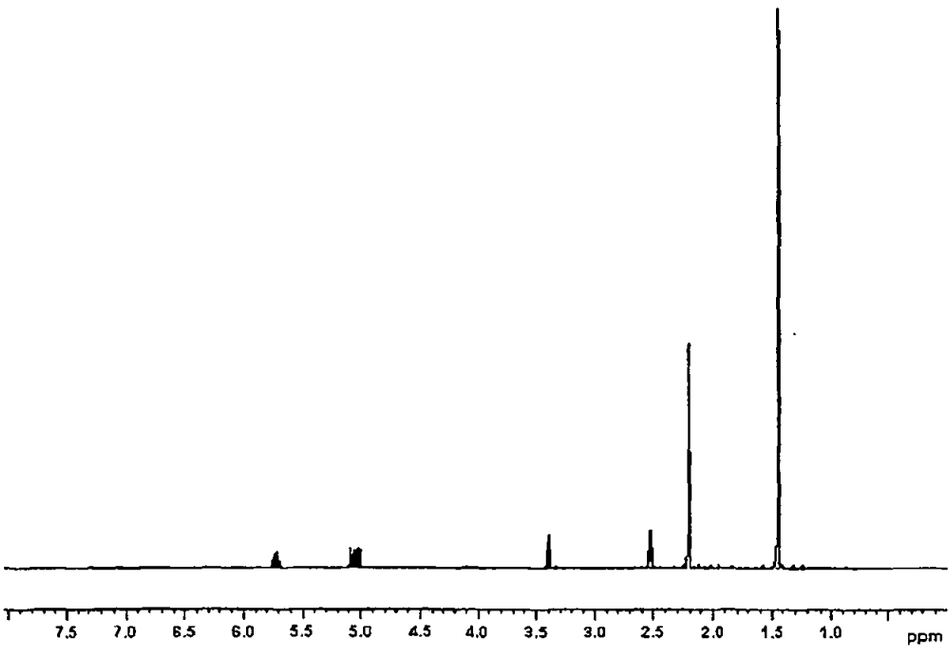


Fig-3: RMN-^{1}H del precursor de éster del compuesto (II-1) en $CDCl_3$

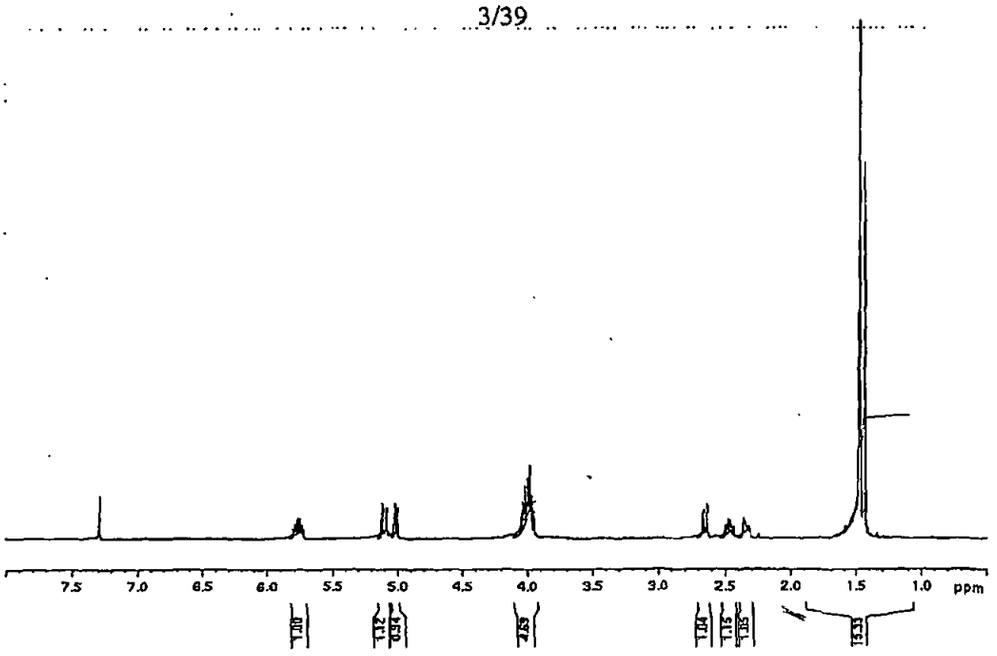


Fig-4: RMN-^{1}H del compuesto precursor de éster protegido del compuesto (II-1) en $CDCl_3$

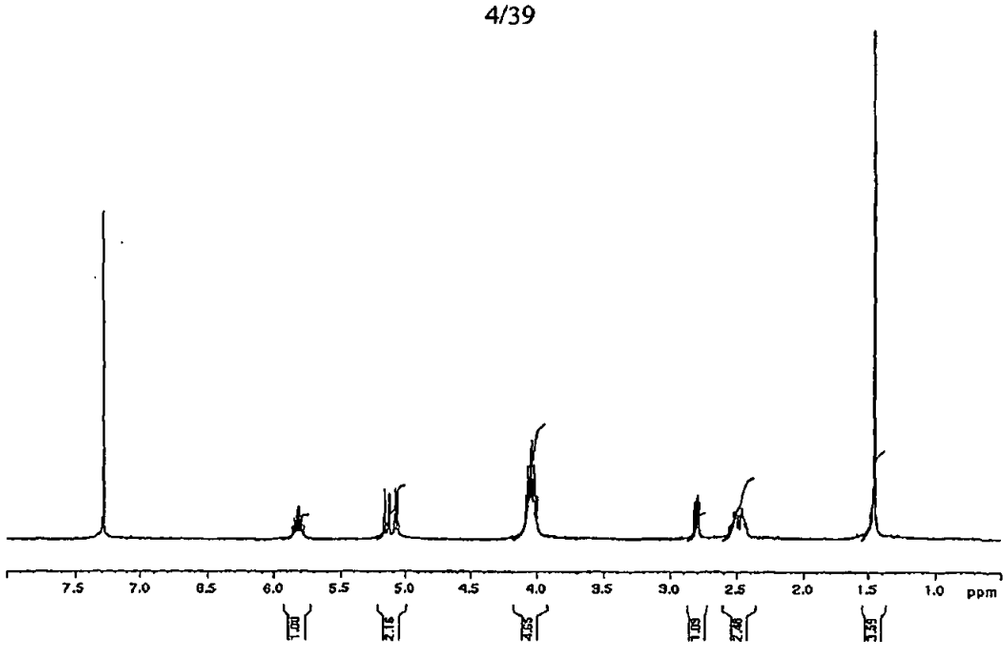


Fig-5: RMN-^{1}H del compuesto (II-1) en $CDCl_3$

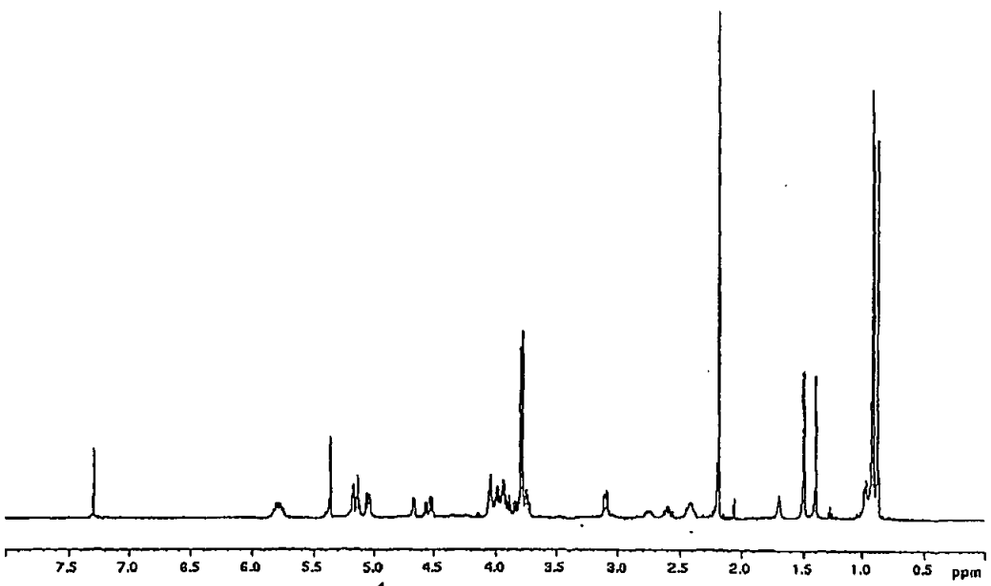


Fig-6a: RMN-^{1}H del compuesto (III-1) en $CDCl_3$

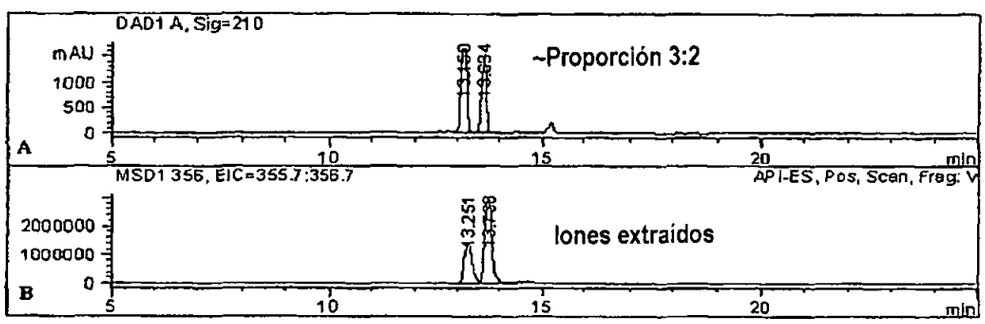


Fig-6b: LC-MS del compuesto (III-1)

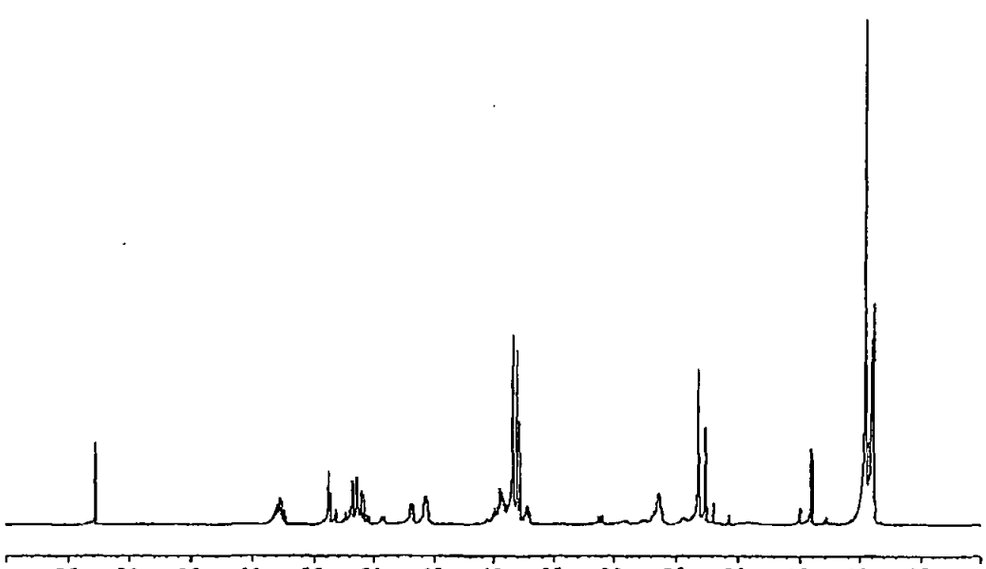


Fig-7a: RMN-^{1}H del compuesto (IV-1) en $CDCl_3$

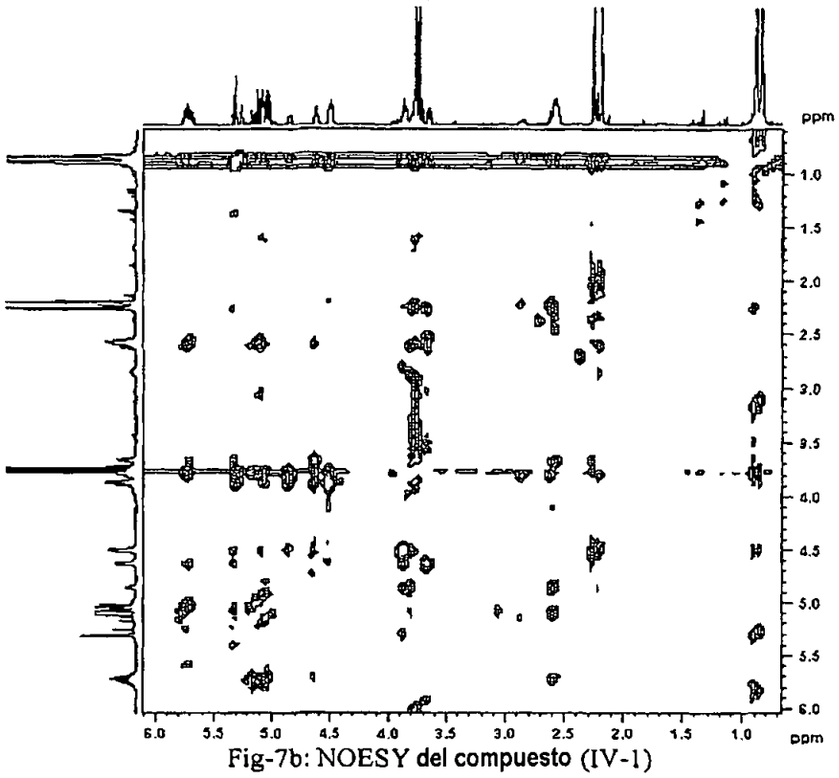


Fig-7b: NOESY del compuesto (IV-1)

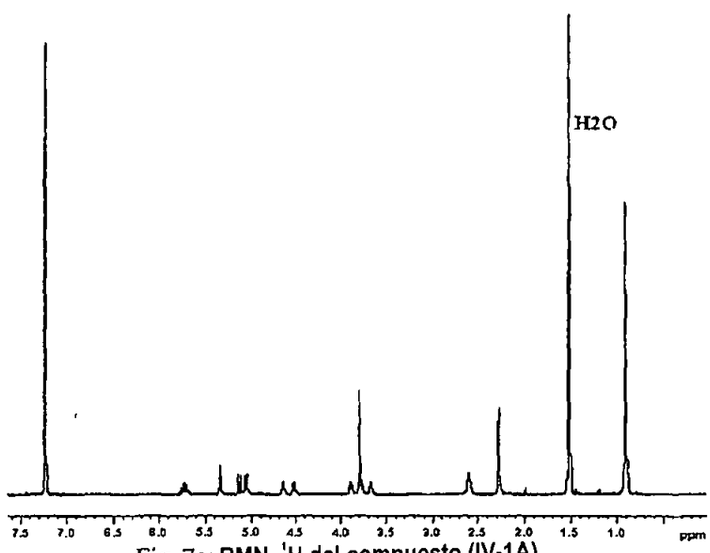


Fig-7c: RMN- ^{1}H del compuesto (IV-1A)

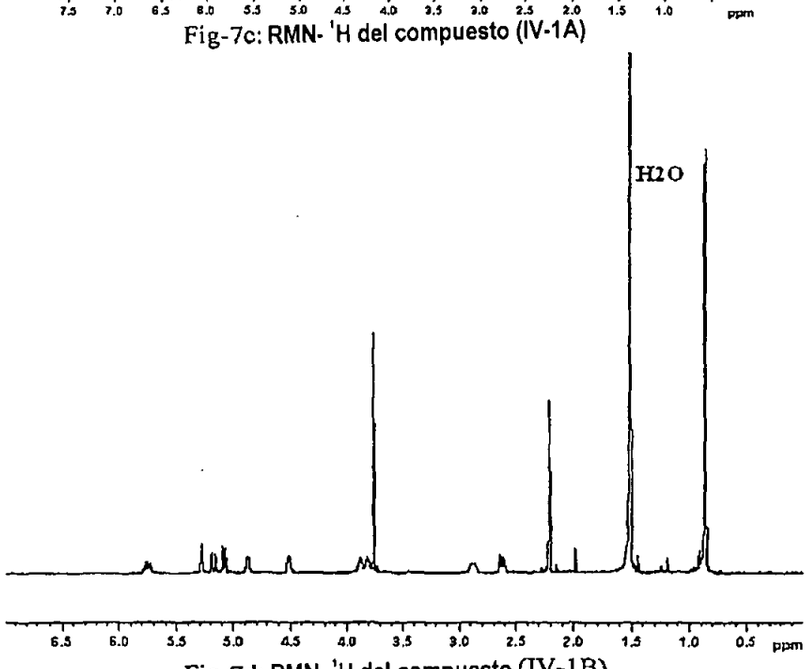


Fig-7d: RMN- ^{1}H del compuesto (IV-1B)

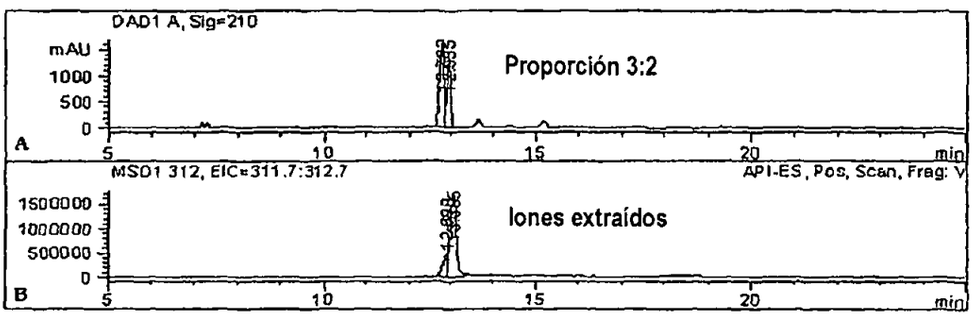


Fig-7e: LC-MS del compuesto (IV-1)

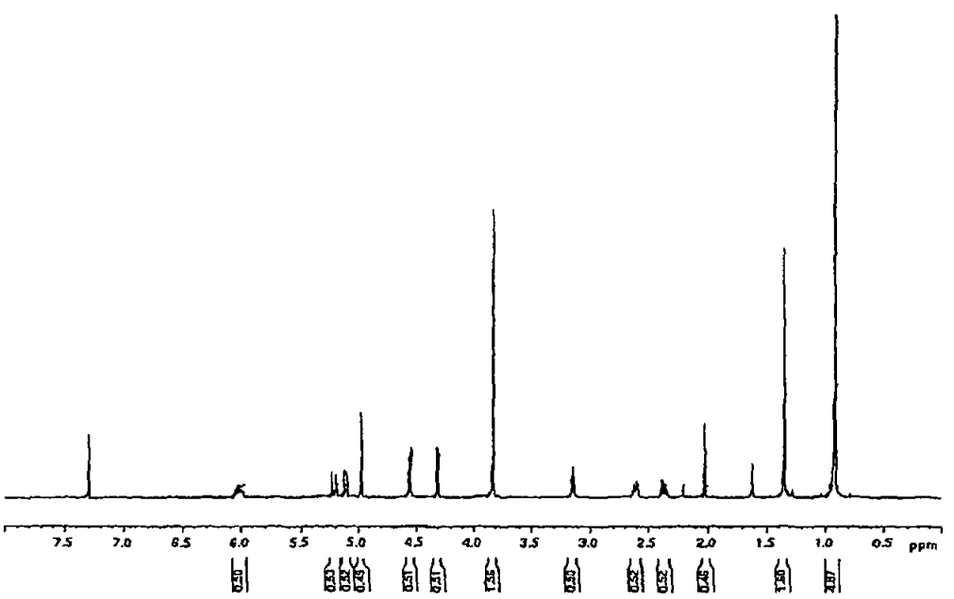


Fig-8: RMN-^{1}H del compuesto (V-1A) en $CDCl_3$

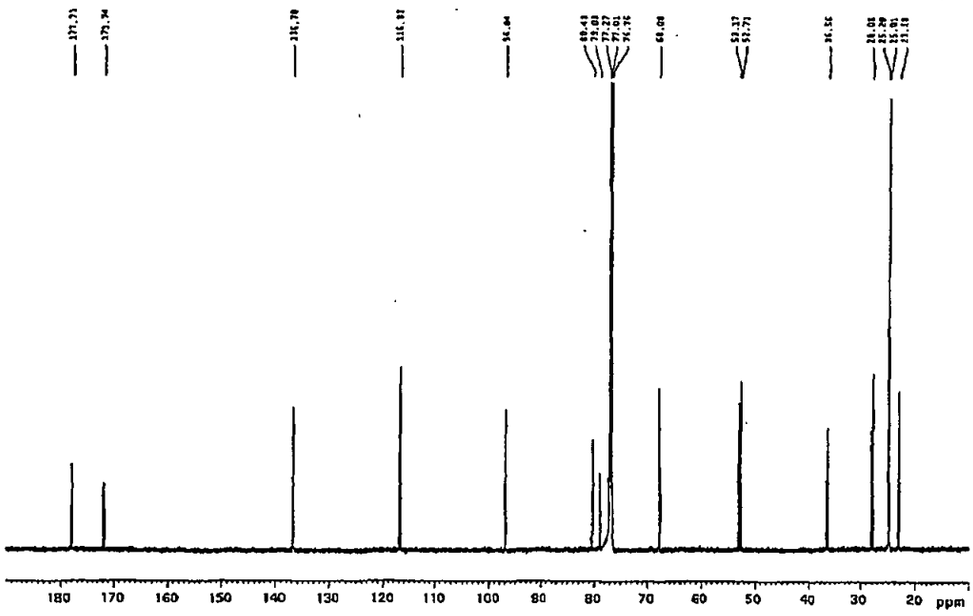


Fig-9: RMN- ^{13}C del compuesto (V-1A) en $CDCl_3$

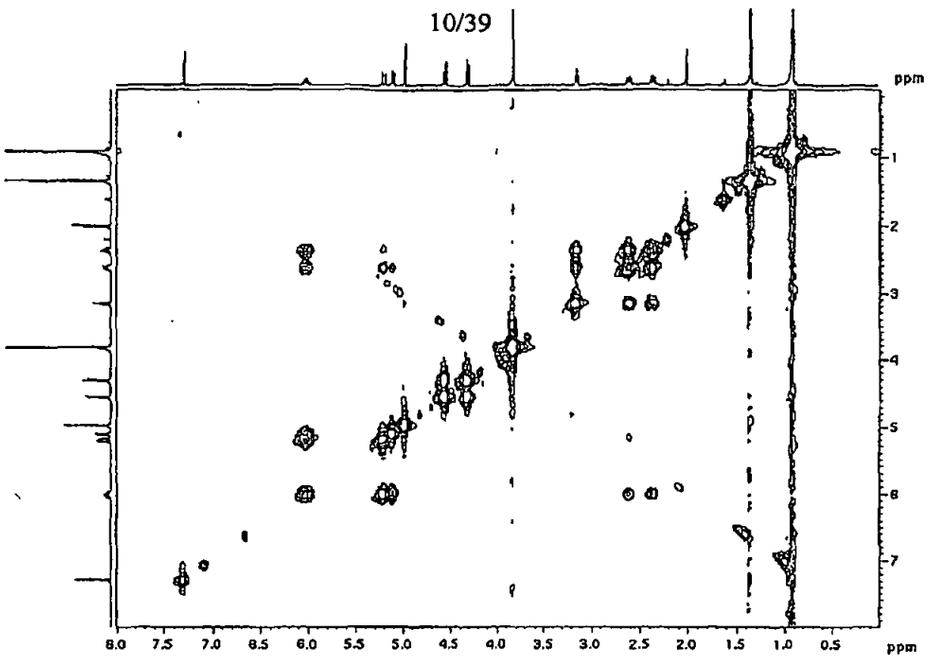
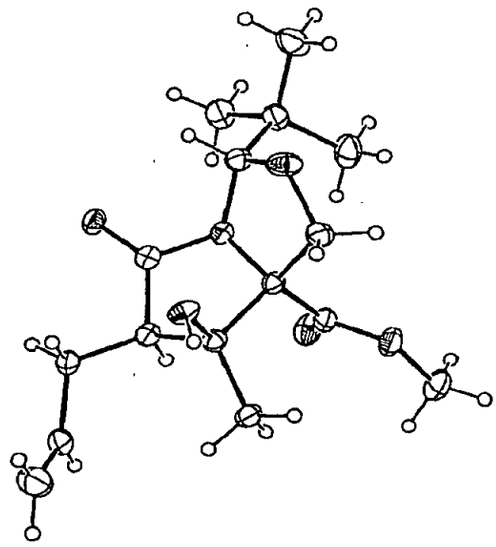
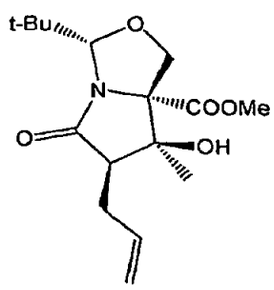


Fig-10: COSY ^{1}H-^{1}H del compuesto (V-1A) en $CDCl_3$

Fig-11: Gráfica de ORTEP de la estructura cristalina de rayos X del compuesto (V-1A)







(V-1A)

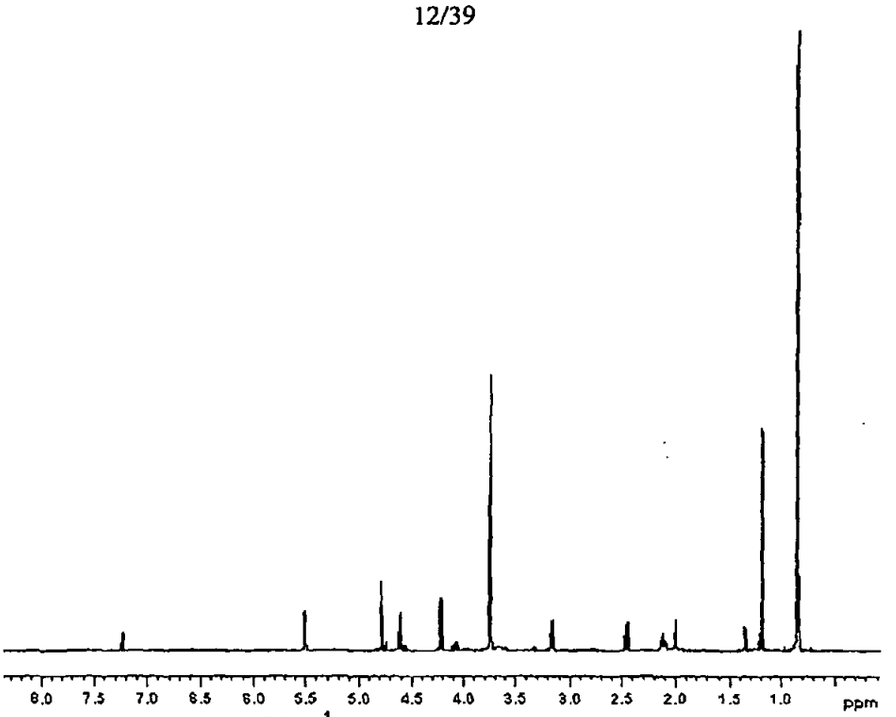


Fig-12: RMN-^{1}H del compuesto (VI-1) en $CDCl_3$

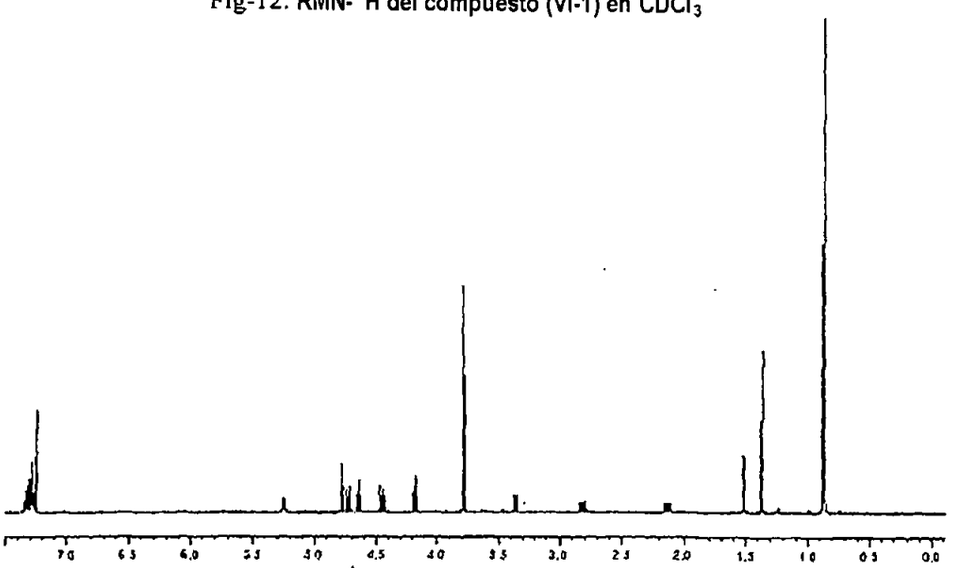


Fig-13: RMN-^{1}H del compuesto (VI-1_a) en $CDCl_3$

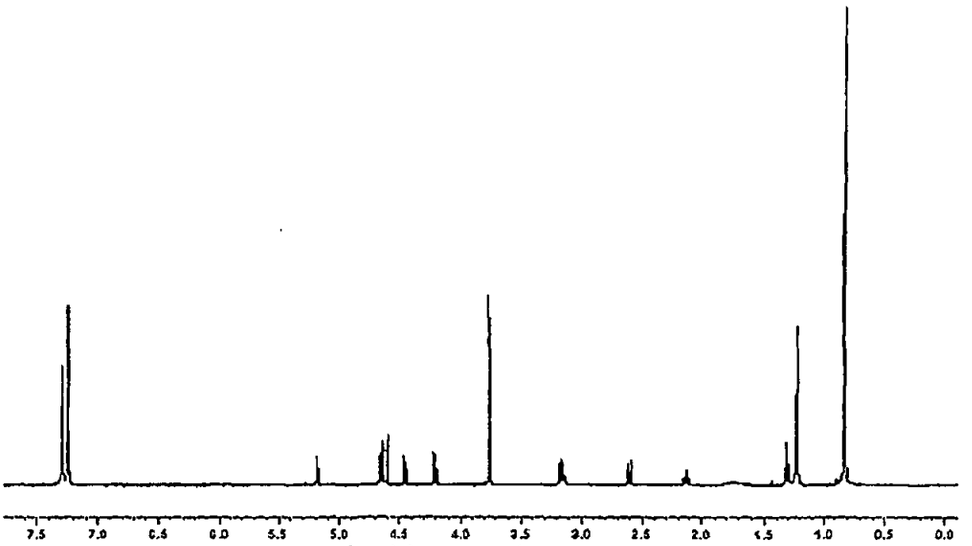
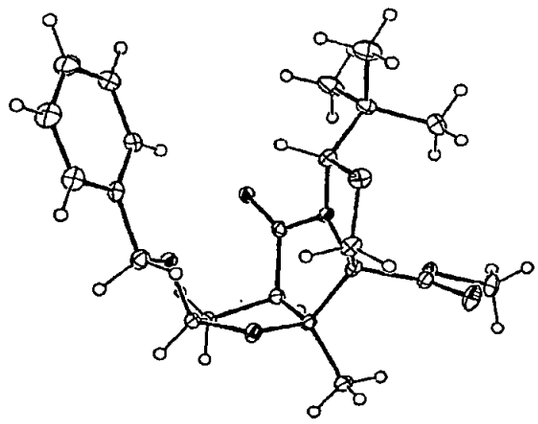
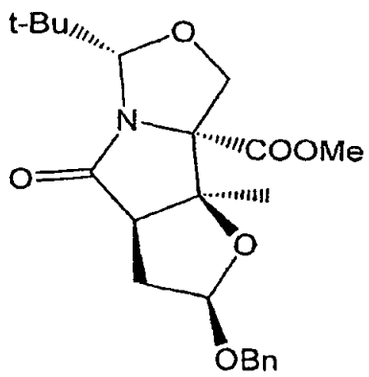


Fig-14: RMN ^1H del compuesto (VII-1_b) en $CDCl_3$

Fig-15: Gráfica de ORTEP de la estructura cristalina de rayos X del compuesto (VII-1_b)





(VII-1_b)

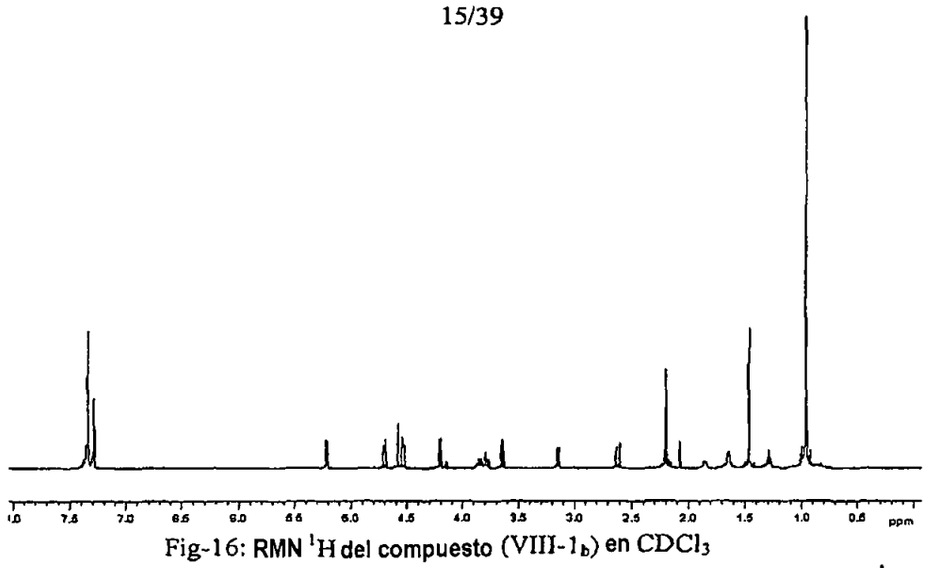


Fig-16: RMN ^1H del compuesto (VIII-1_b) en $CDCl_3$

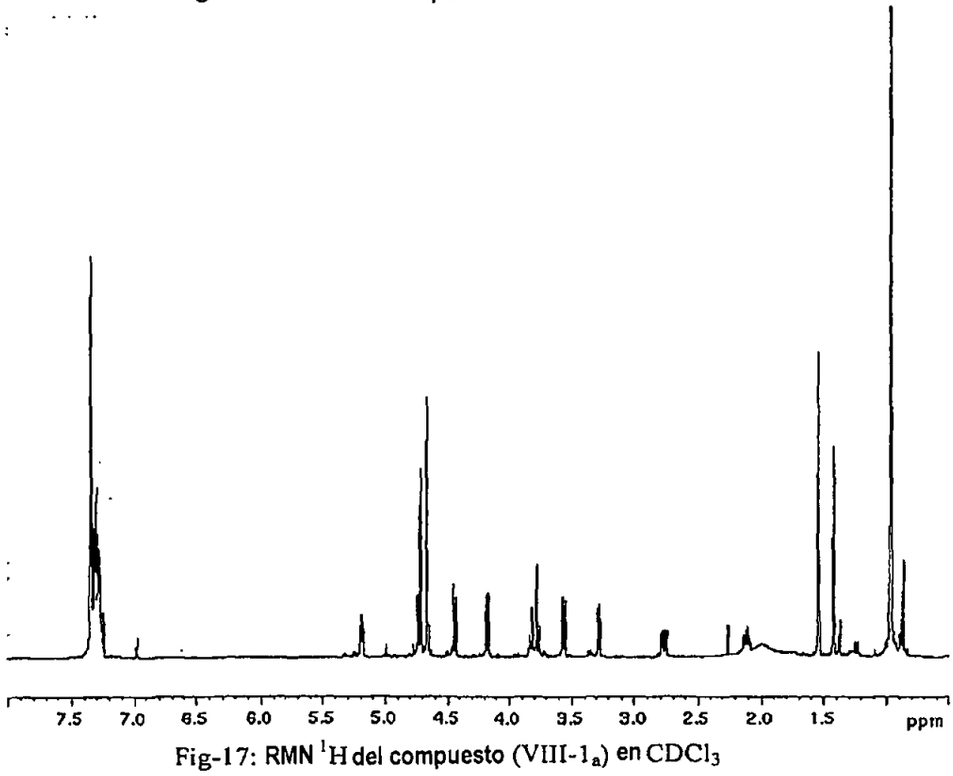


Fig-17: RMN ^1H del compuesto (VIII-1_a) en $CDCl_3$

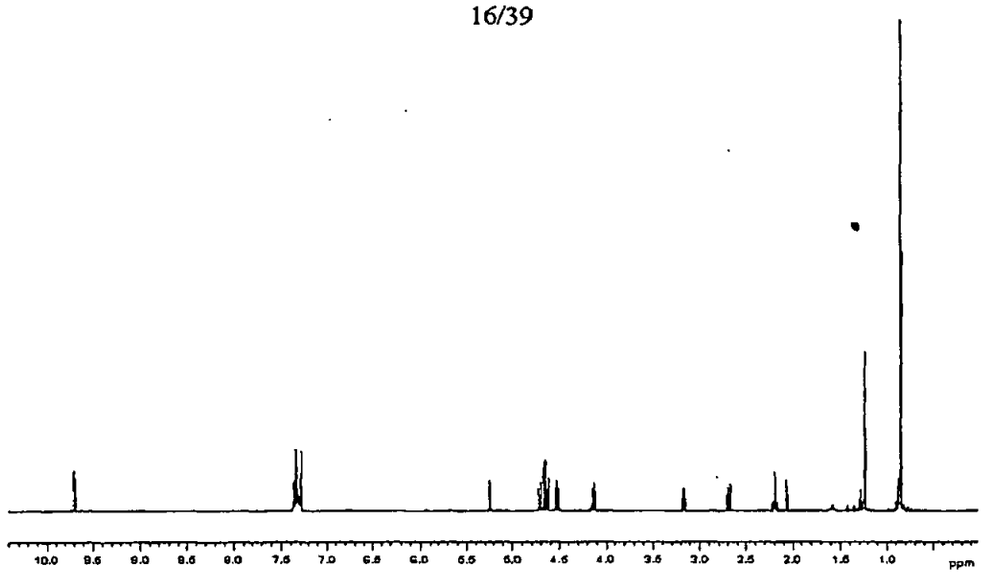


Fig-18: RMN ^{1}H del compuesto (IX-1_b) en $CDCl_3$

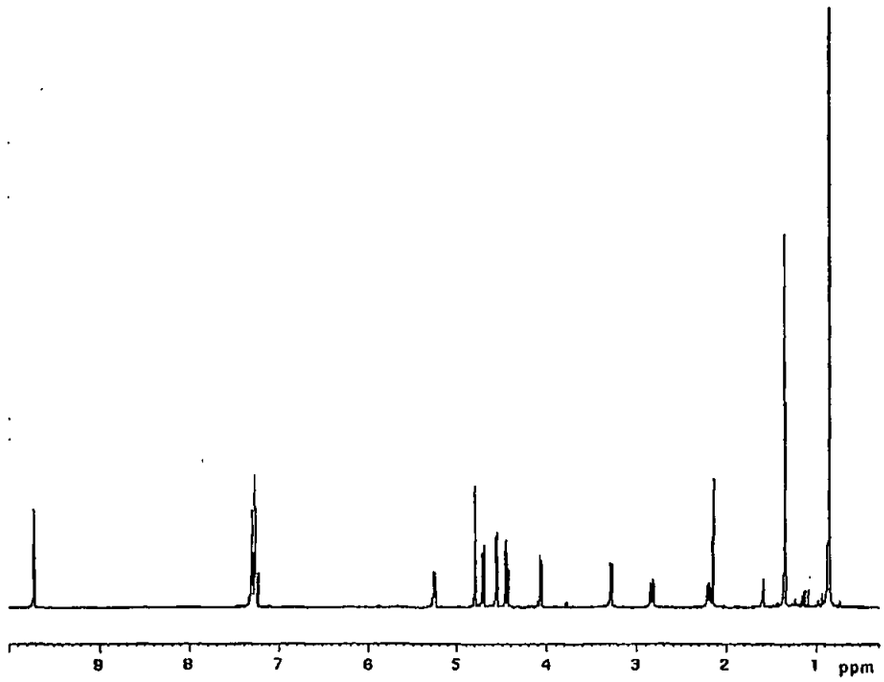


Fig-19: RMN ^{1}H del compuesto (IX-1_a) en $CDCl_3$

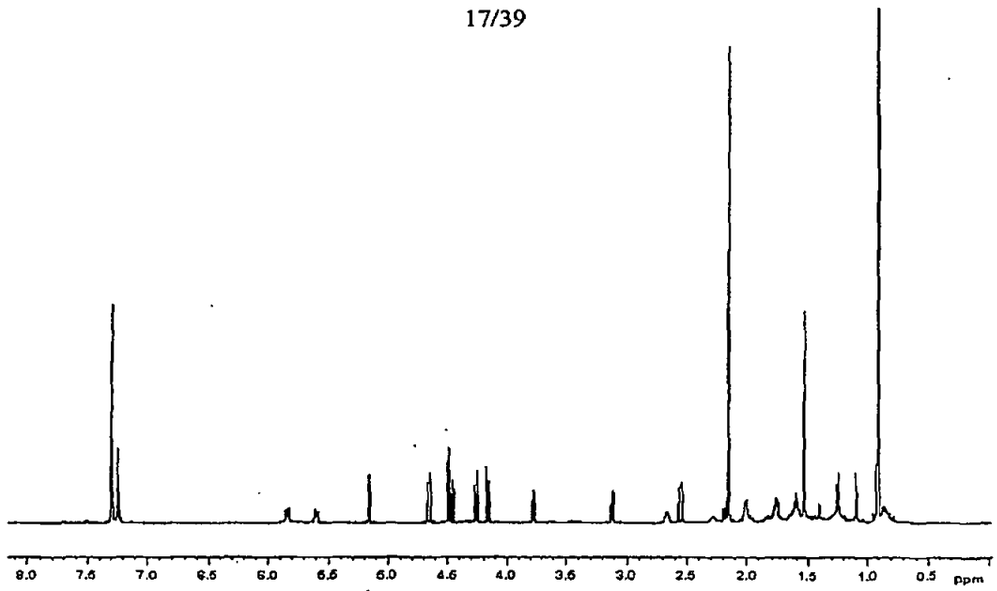


Fig-20: RMN ^{1}H del compuesto (X-1_bB) en $CDCl_3$

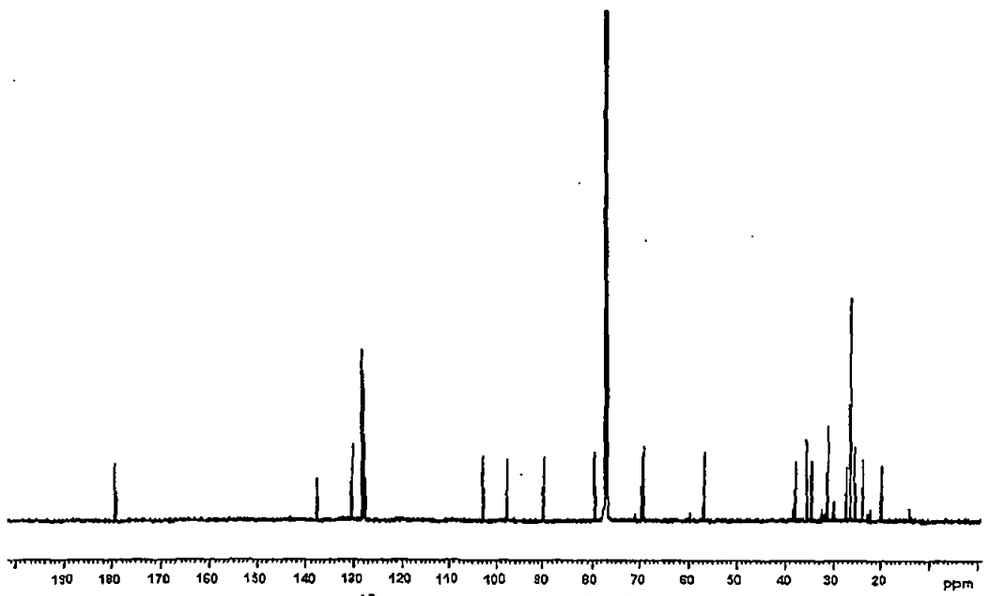
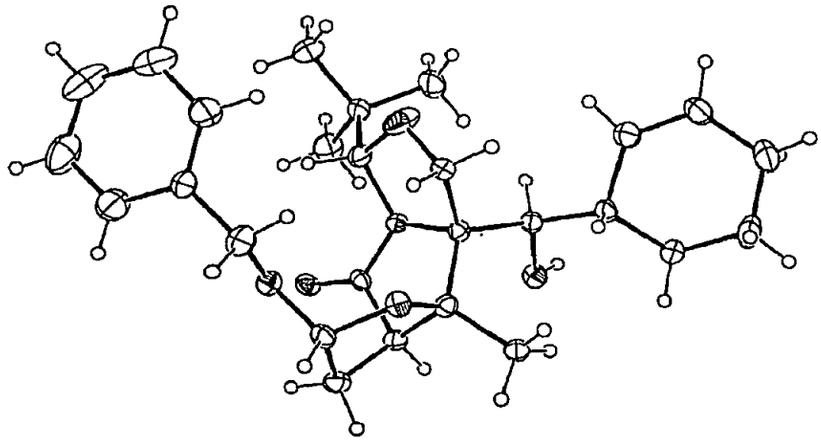
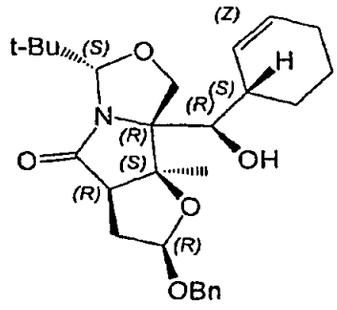


Fig-21: RMN ^{13}C del compuesto (X-1_bB) en $CDCl_3$

Fig-22: Gráfica de ORTEP de la estructura cristalina de rayos X del compuesto ($X\text{-}1_bB$)







($X\text{-}1_bB$)

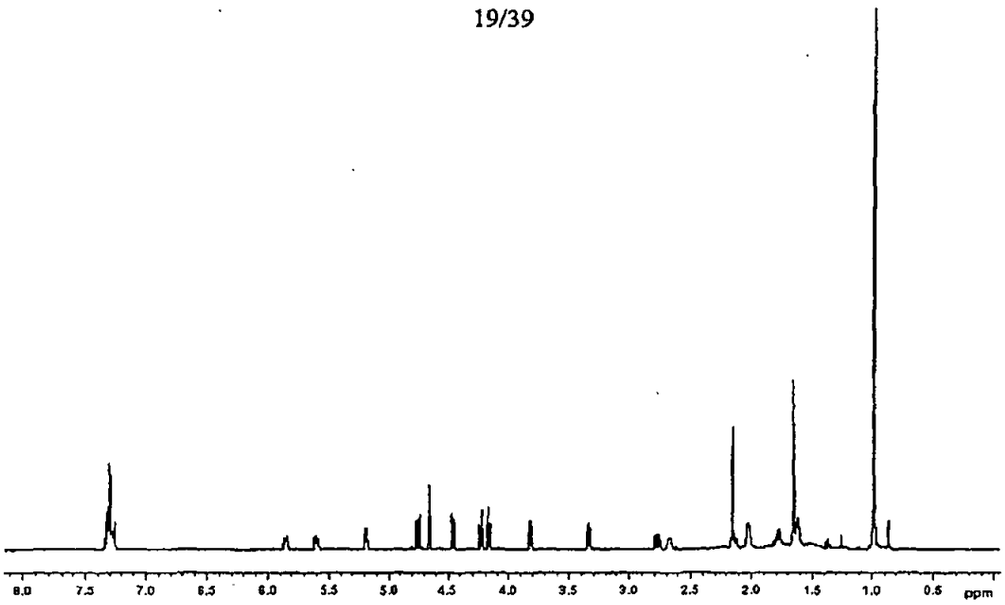


Fig-23: RMN ^{1}H del compuesto (X-1_{B}) en $CDCl_3$

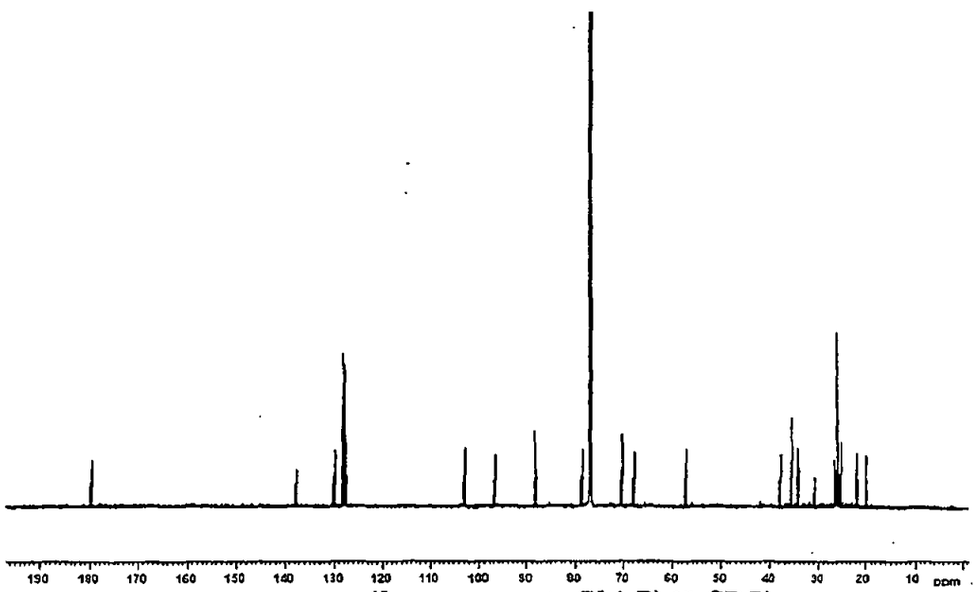


Fig-24: RMN ^{13}C del compuesto (X-1_{B}B) en $CDCl_3$

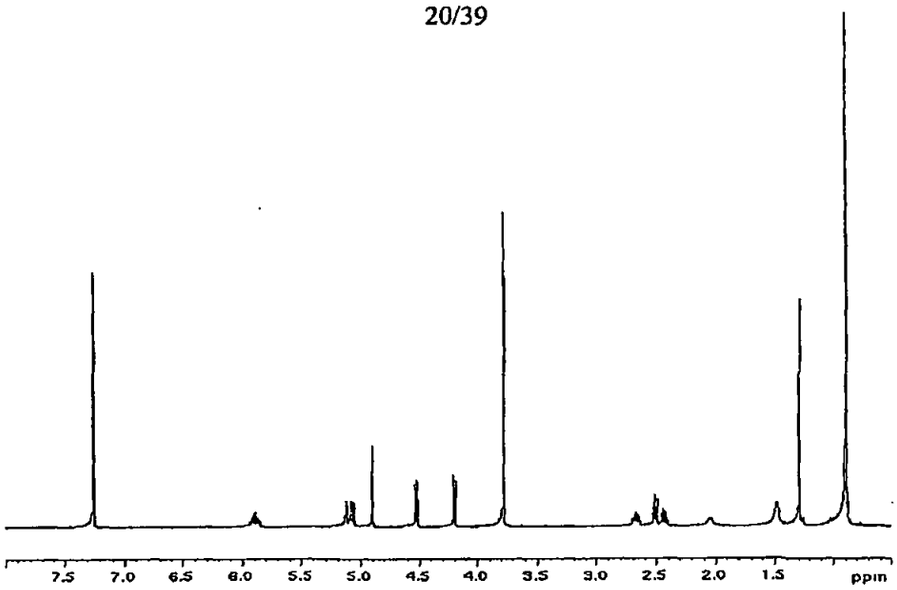


Fig-25: RMN ^1H del compuesto (V-1B) en $CDCl_3$

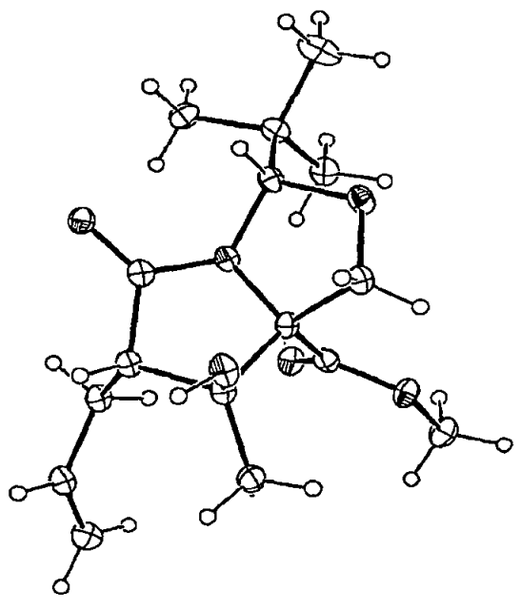


Fig-26: Gráfica del ORTEP de la estructura cristalina de rayos X del compuesto (V-1B)

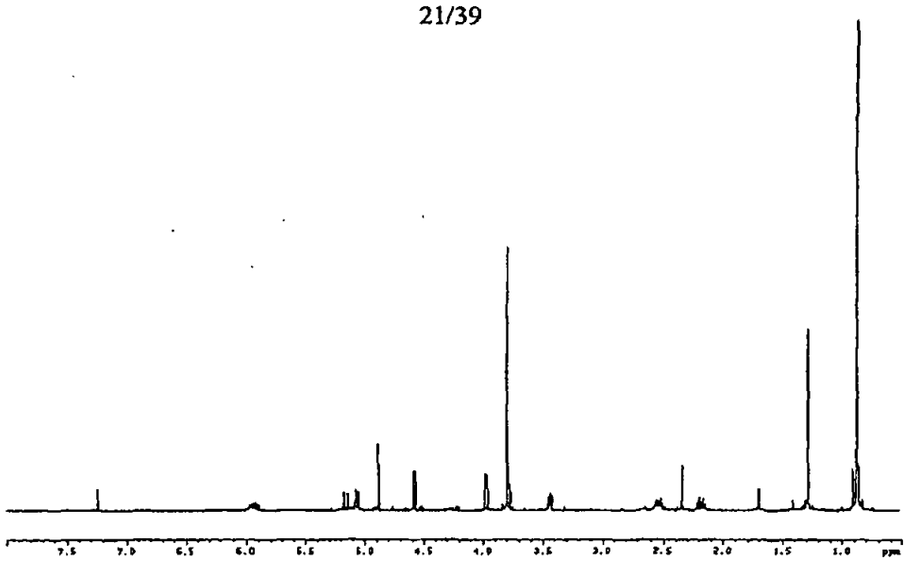


Fig-27: RMN ^{1}H del compuesto (V-1C) en $CDCl_3$

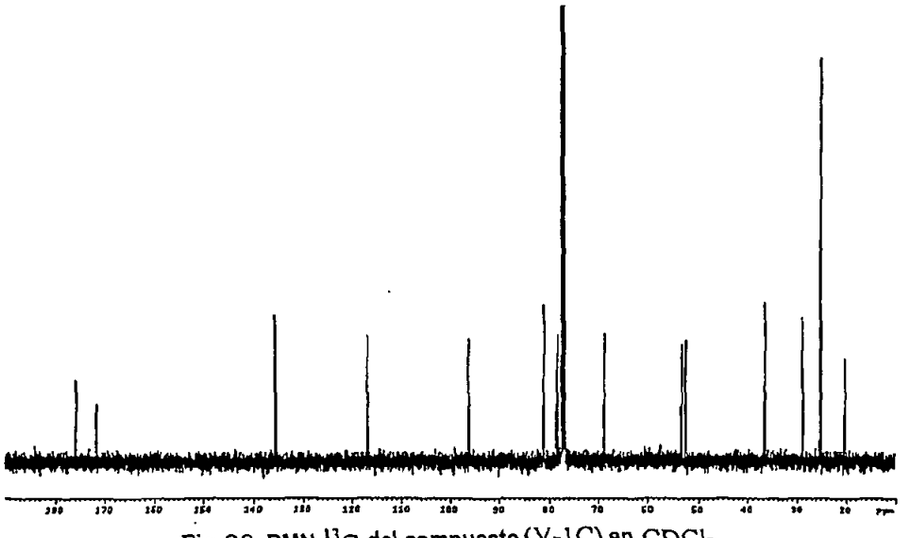


Fig-28: RMN ^{13}C del compuesto (V-1C) en $CDCl_3$

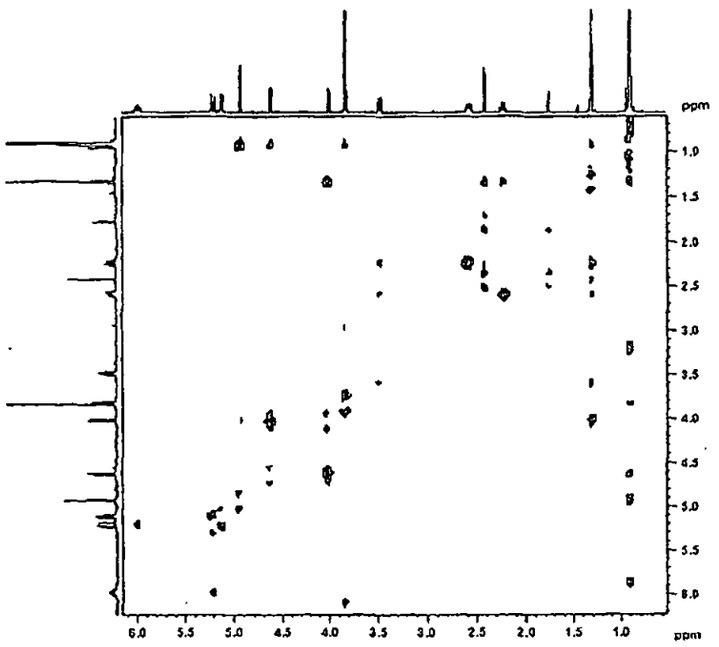


Fig-29: NOESY del compuesto (V-1C) en $CDCl_3$

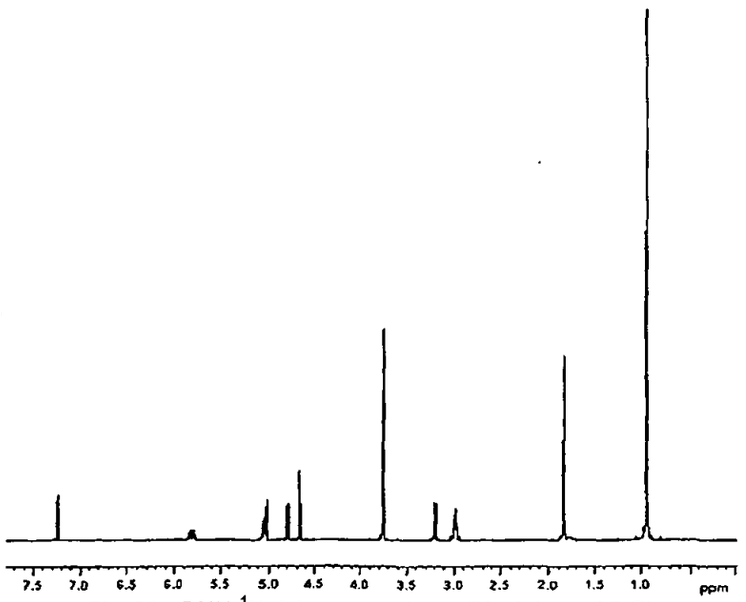


Fig-30:. RMN ^1H del compuesto (XXIX-1) en $CDCl_3$

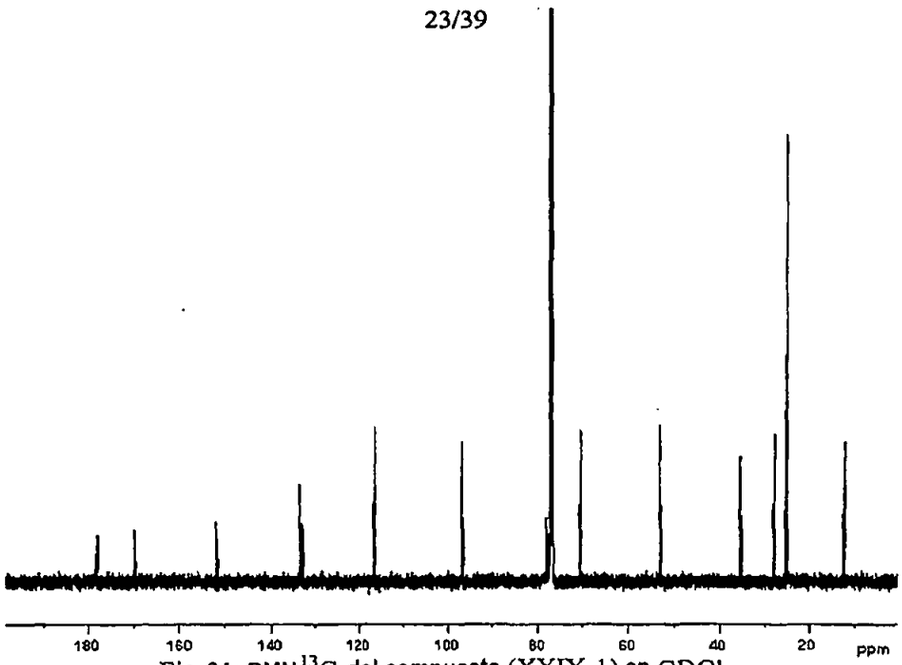


Fig-31: RMN ^{13}C del compuesto (XXIX-1) en $CDCl_3$

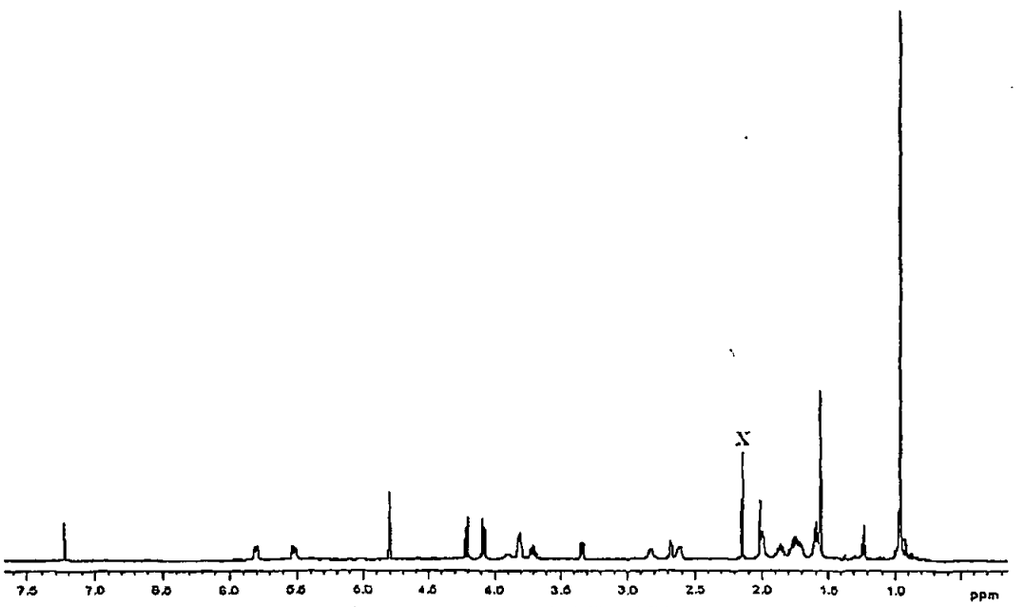


Fig-32: RMN ^{1}H del compuesto (XXIII-1B) en $CDCl_3$

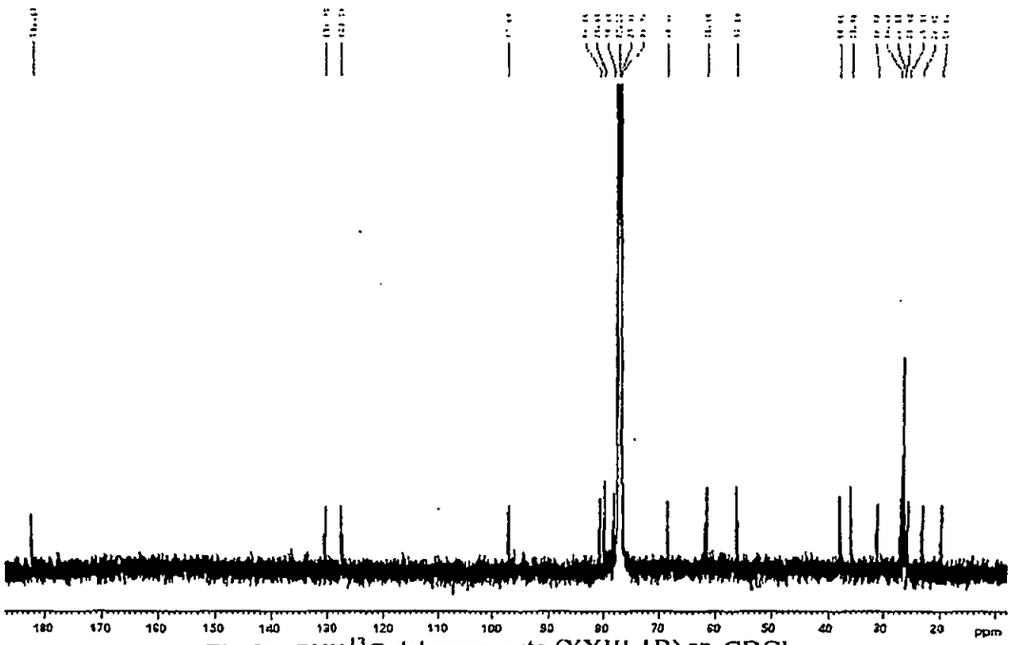


Fig-33: RMN ^{13}C del compuesto (XXIII-1B) en $CDCl_3$

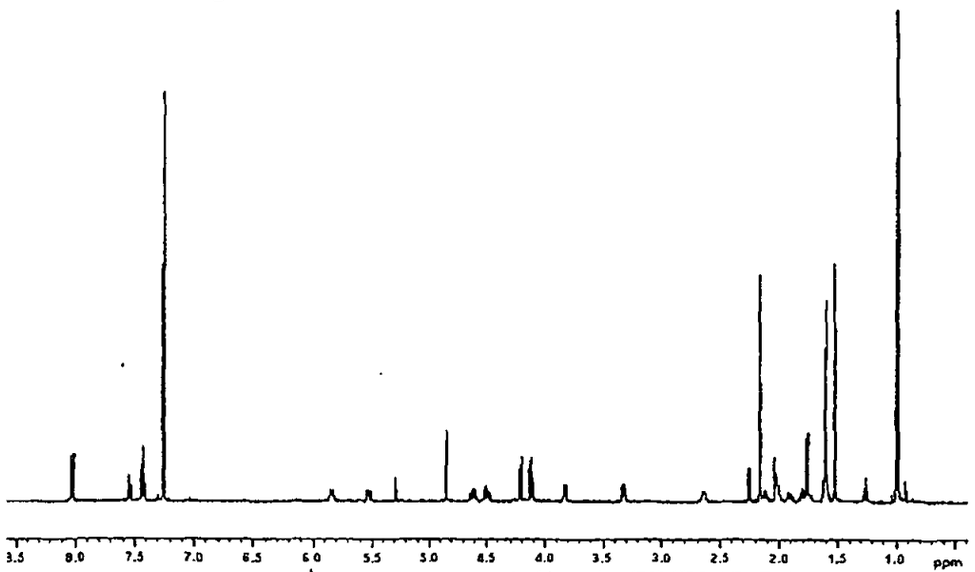


Fig-34: Espectro de RMN ^{1}H del compuesto de fórmula (XXIV-1B-Bz) en $CDCl_3$

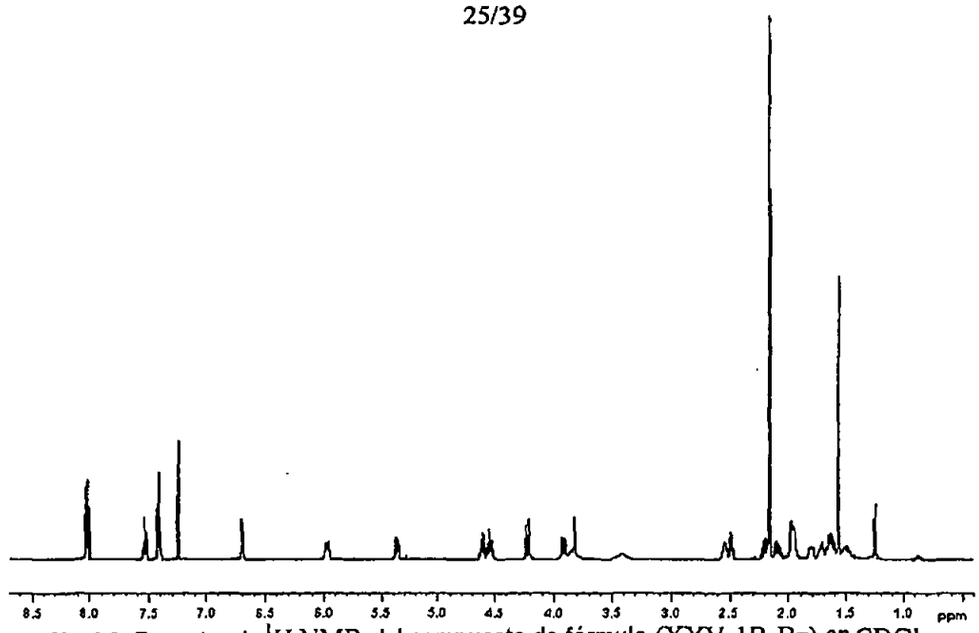


Fig-35: Espectro de ^{1}H NMR del compuesto de fórmula (XXV-1B-Bz) en $CDCl_3$

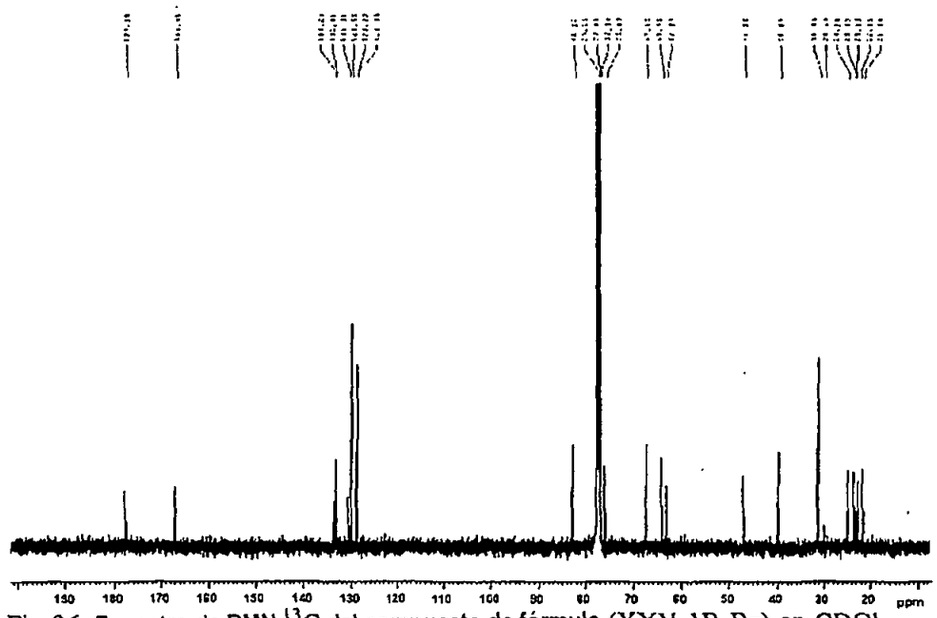


Fig-36: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto de fórmula (XXV-1B-Bz) en $CDCl_3$

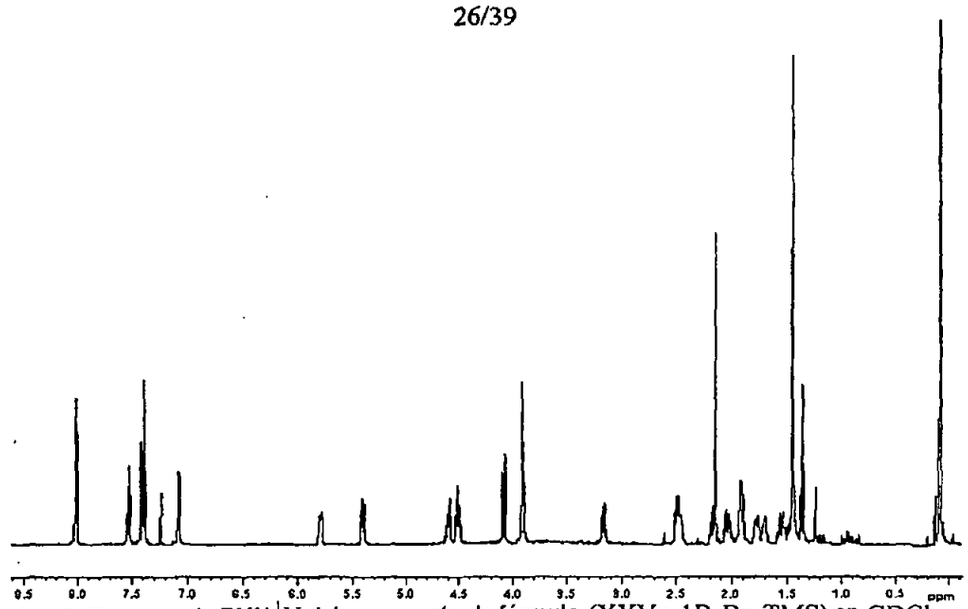


Fig-37: Espectro de RMN ^{1}H del compuesto de fórmula (XXVp-1B-Bz-TMS) en $CDCl_3$

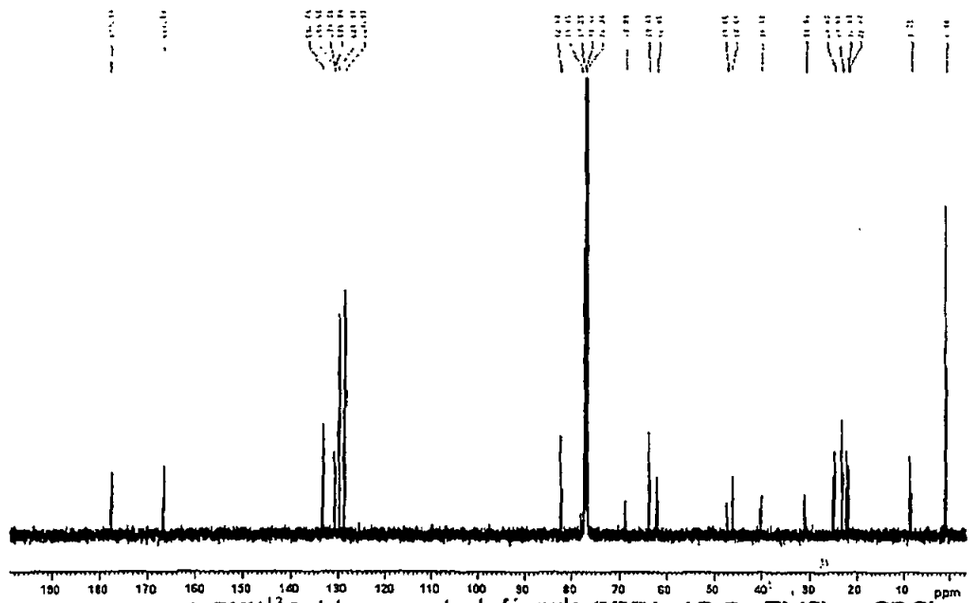


Fig-38: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto de fórmula (XXVp-1B-Bz-TMS) en $CDCl_3$

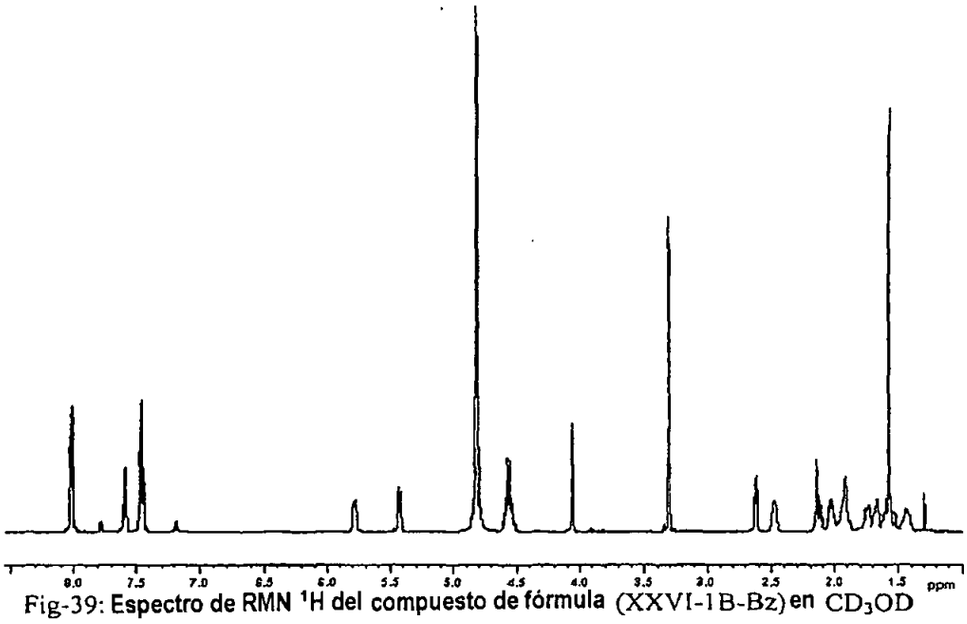


Fig-39: Espectro de RMN ^{1}H del compuesto de fórmula (XXVI-1B-Bz) en CD_3OD

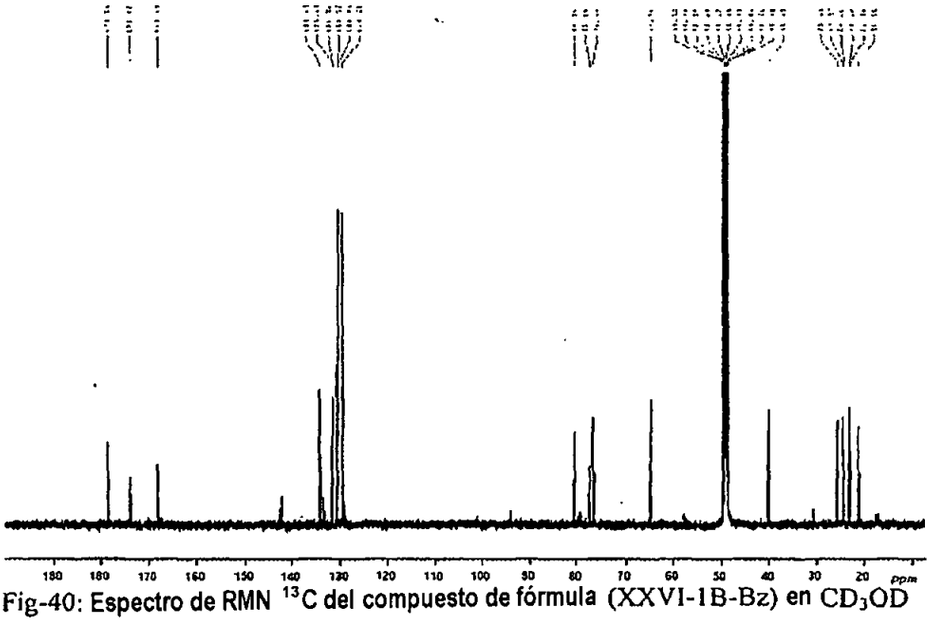


Fig-40: Espectro de RMN ^{13}C del compuesto de fórmula (XXVI-1B-Bz) en CD_3OD

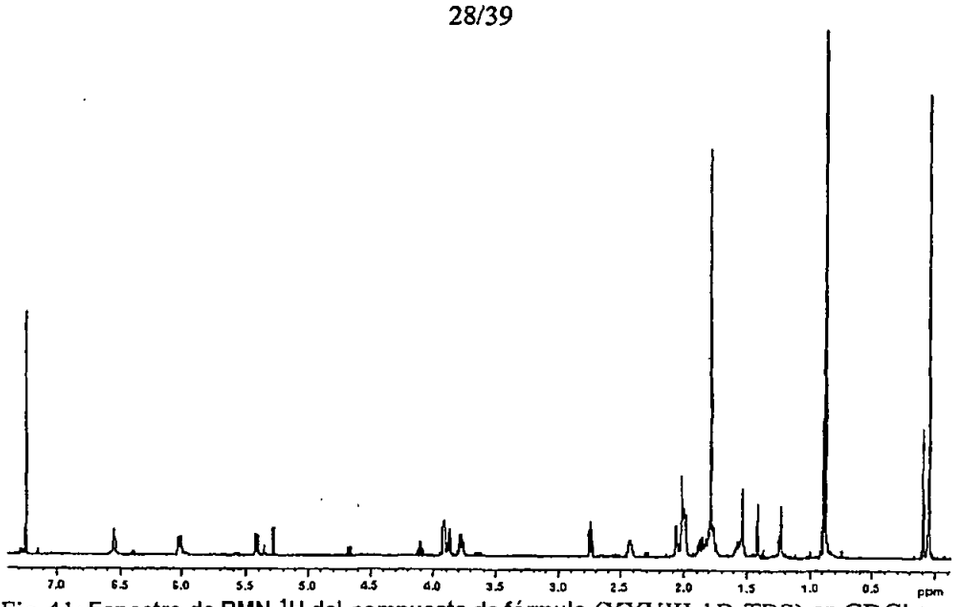


Fig-41: Espectro de RMN ^1H del compuesto de fórmula (XXVIII-1B-TBS) en $CDCl_3$

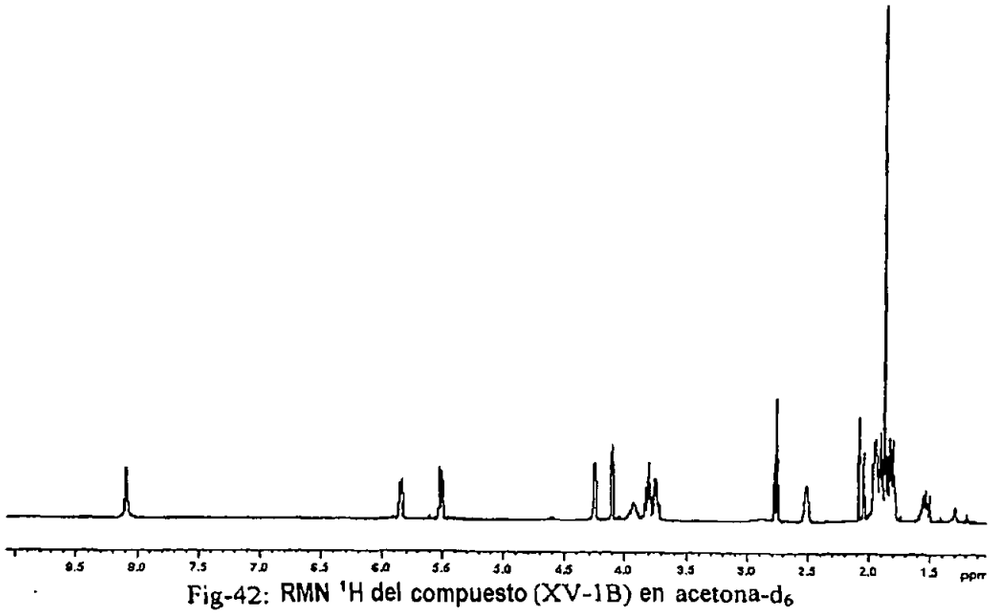


Fig-42: RMN ^1H del compuesto (XV-1B) en acetona-d_6

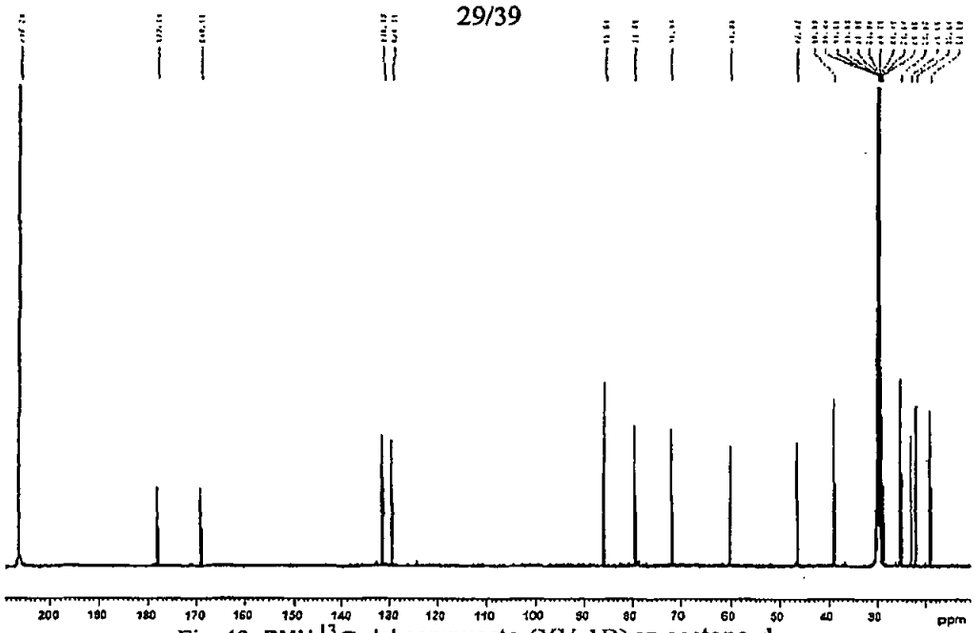


Fig-43: RMN ^{13}C del compuesto (XV-1B) en acetona-d_6

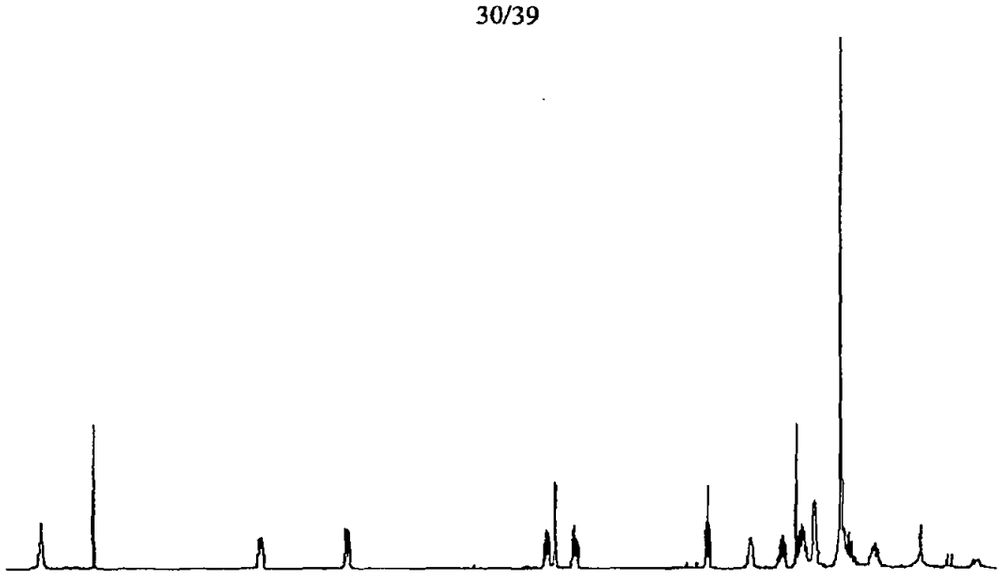


Fig-44: RMN ^{1}H del compuesto (XVI-1B) producido a partir del compuesto (XV-1B) obtenido sintéticamente en $CDCl_3$

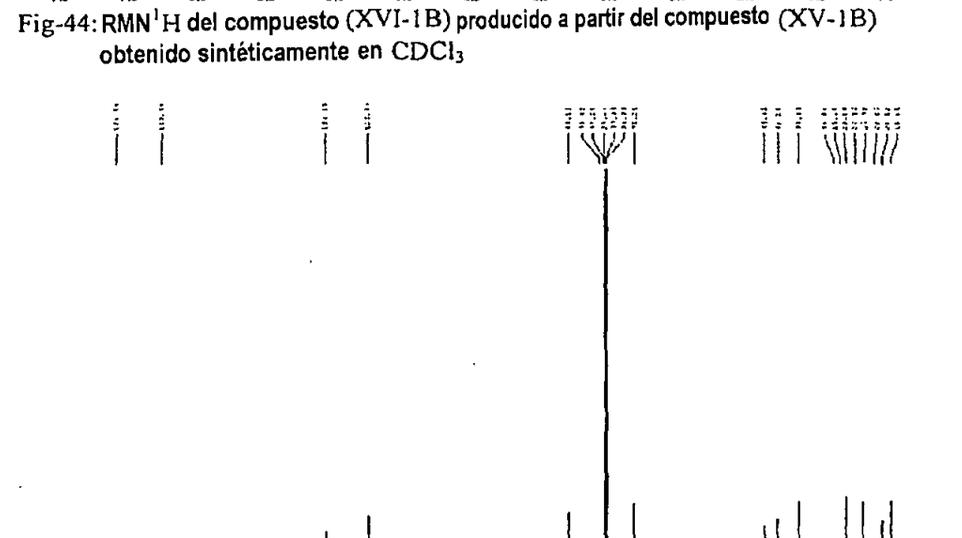


Fig-45: RMN ^{13}C del compuesto (XVI-1B) producido a partir del compuesto (XV-1B) obtenido sintéticamente en $CDCl_3$

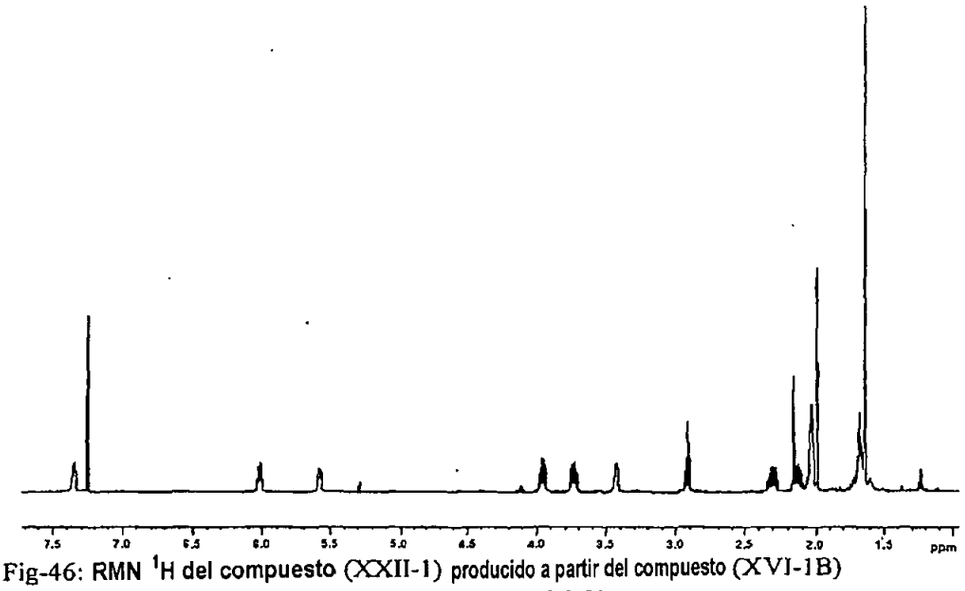


Fig-46: RMN ^{1}H del compuesto (XXII-1) producido a partir del compuesto (XVI-1B) obtenido sintéticamente en $CDCl_3$

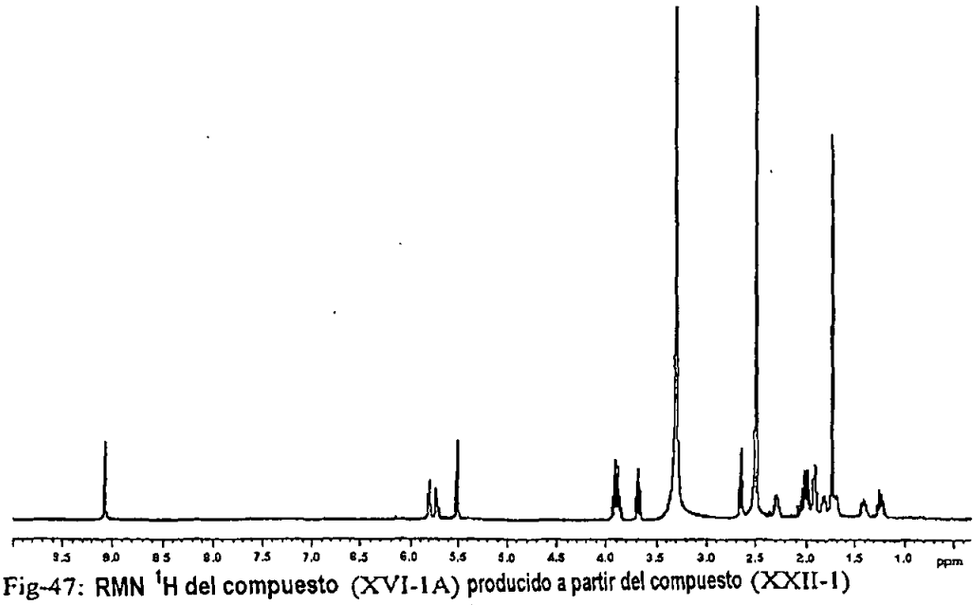


Fig-47: RMN ^{1}H del compuesto (XVI-1A) producido a partir del compuesto (XXII-1) obtenido sintéticamente en DMSO-d_6

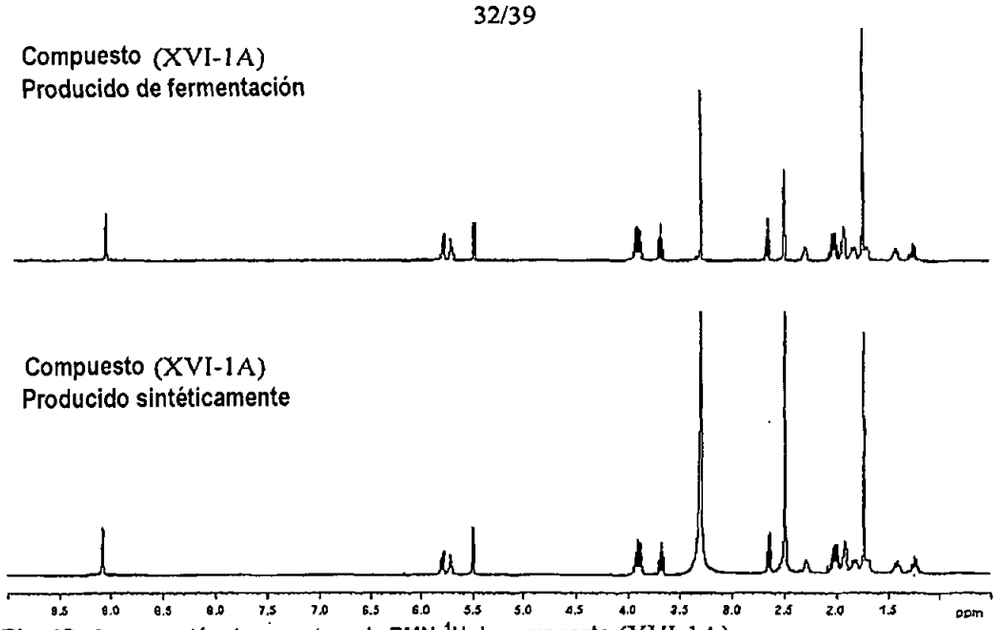


Fig-48: Comparación de espectros de RMN ^{1}H de compuesto (XVI-1A) obtenido sintéticamente y de fermentación

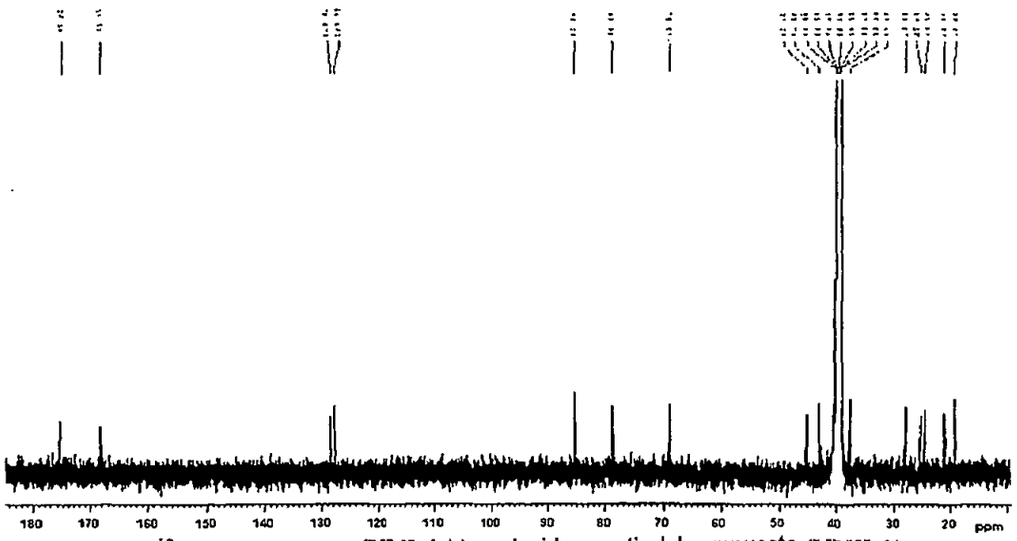


Fig-49: RMN ^{13}C de compuesto (XVI-1A) producido a partir del compuesto (XXII-1) obtenido sintéticamente en DMSO-d_6

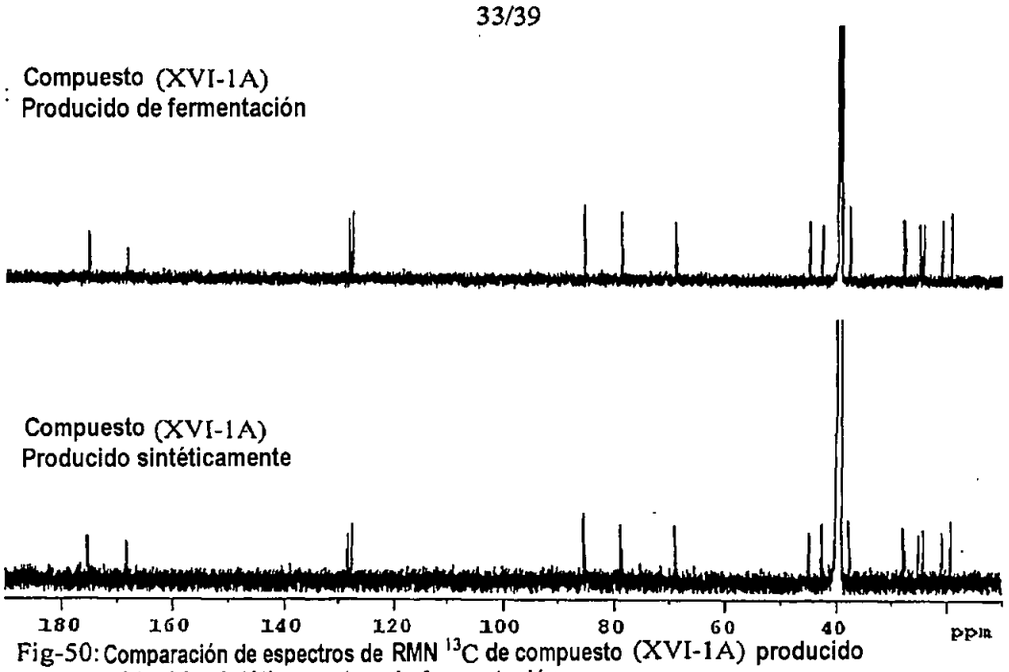


Fig-50: Comparación de espectros de RMN ^{13}C de compuesto (XVI-1A) producido obtenido sintéticamente y de fermentación

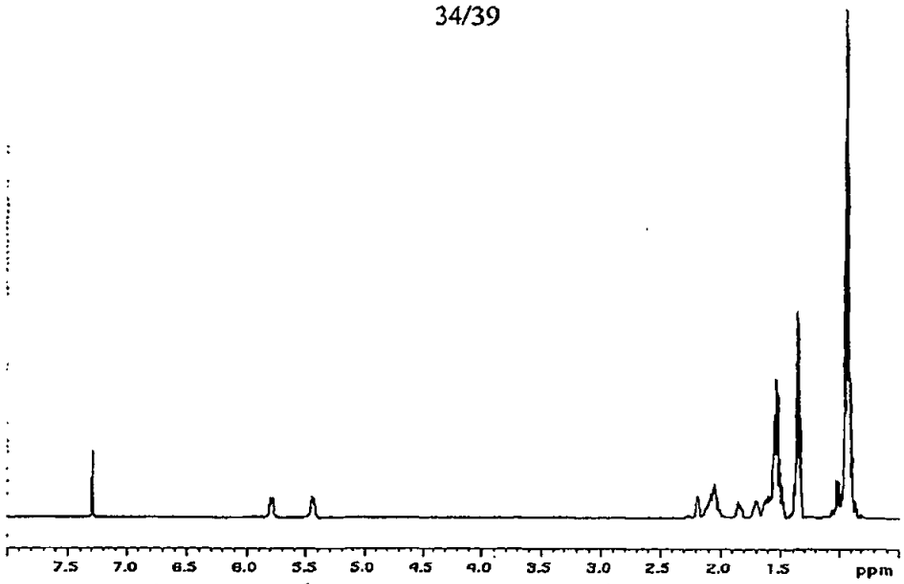


Fig-51: RMN ^1H de ciclohexeniltributilestaño en $CDCl_3$

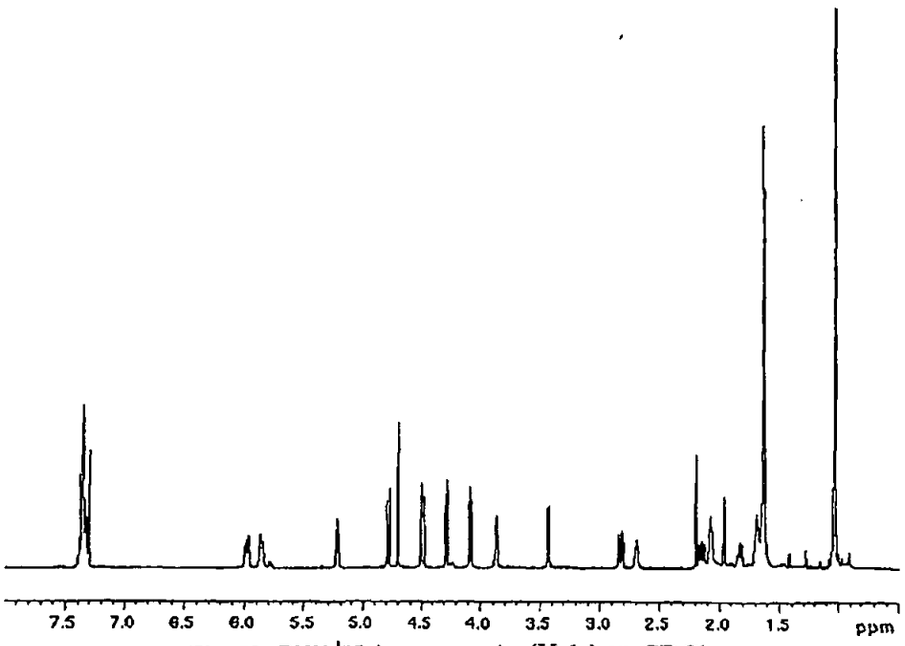


Fig-52: RMN ^1H de compuesto (X-1_a) en $CDCl_3$

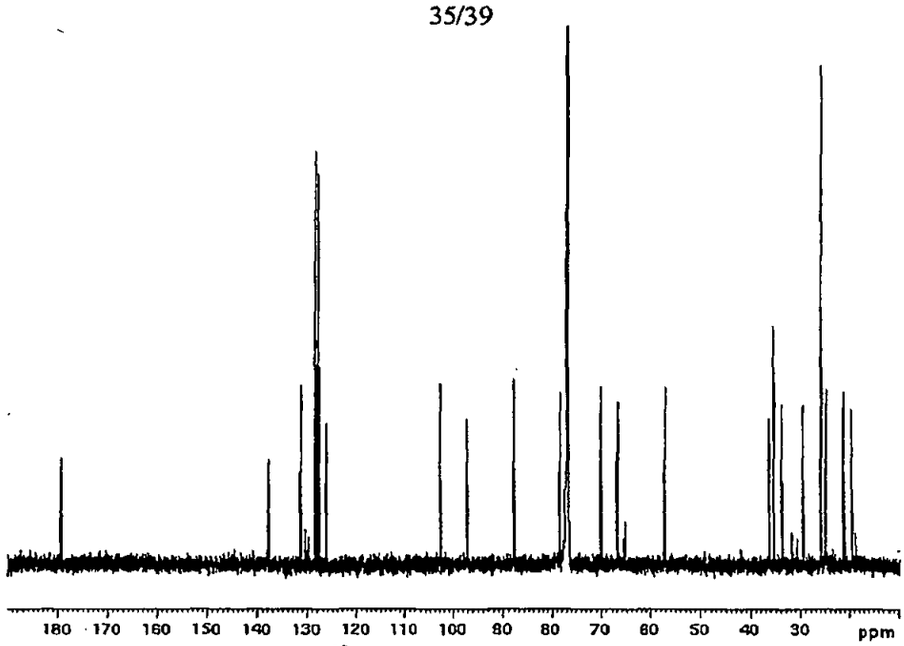


Fig-53: RMN ^{13}C de compuesto ($X\text{-}1_a$) en $CDCl_3$

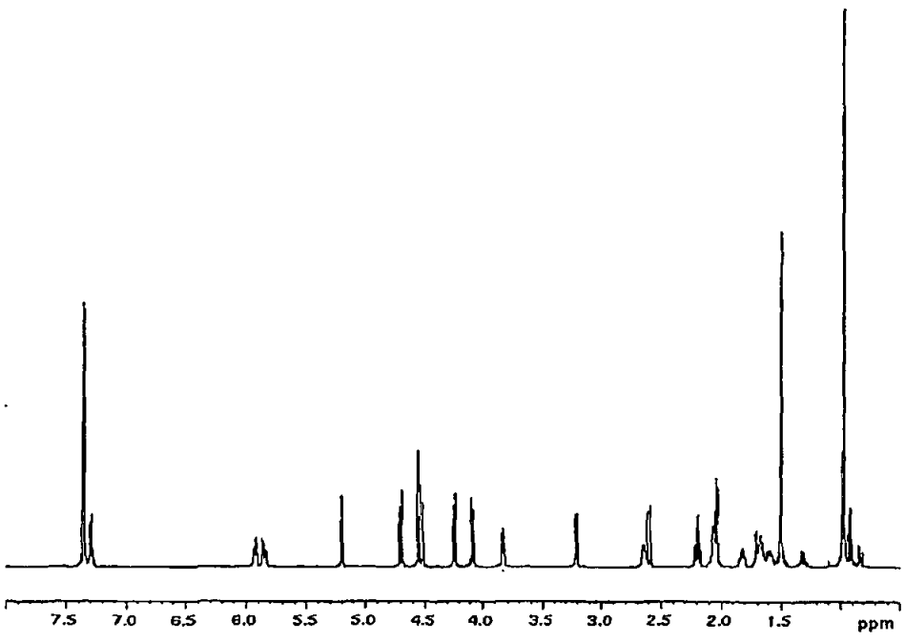


Fig-54: RMN ^{1}H de compuesto ($X\text{-}1_b$) en $CDCl_3$

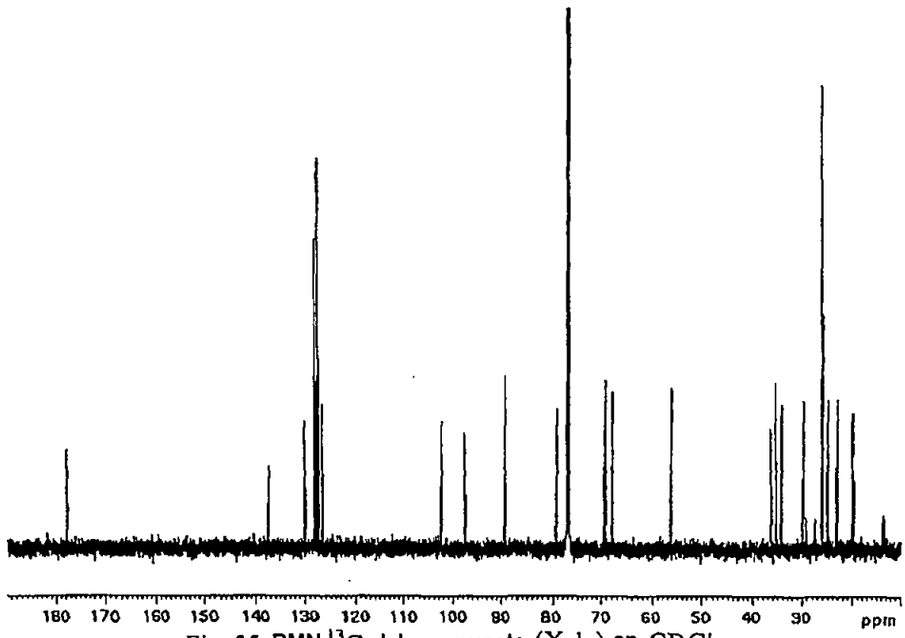


Fig-55: RMN ^{13}C del compuesto ($X\text{-}1_b$) en $CDCl_3$

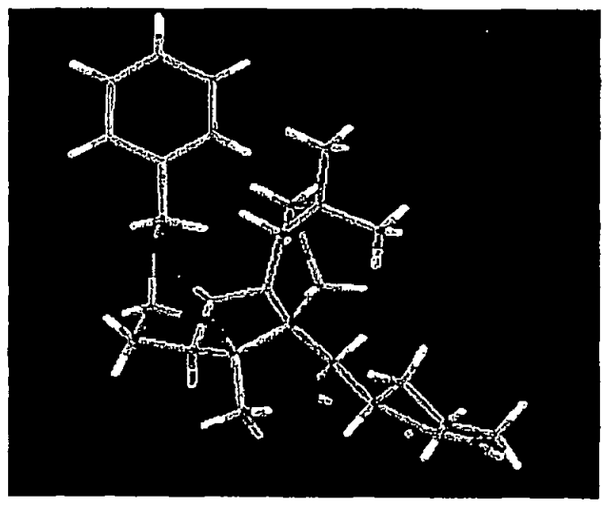


Fig-56: Estructura cristalina del compuesto ($X\text{-}1_b$)

Fig-57: Inhibición de la actividad semejante a quimiotripsina de proteasomas 20S mediante los compuestos sintéticos y de fermentación XVI-1A

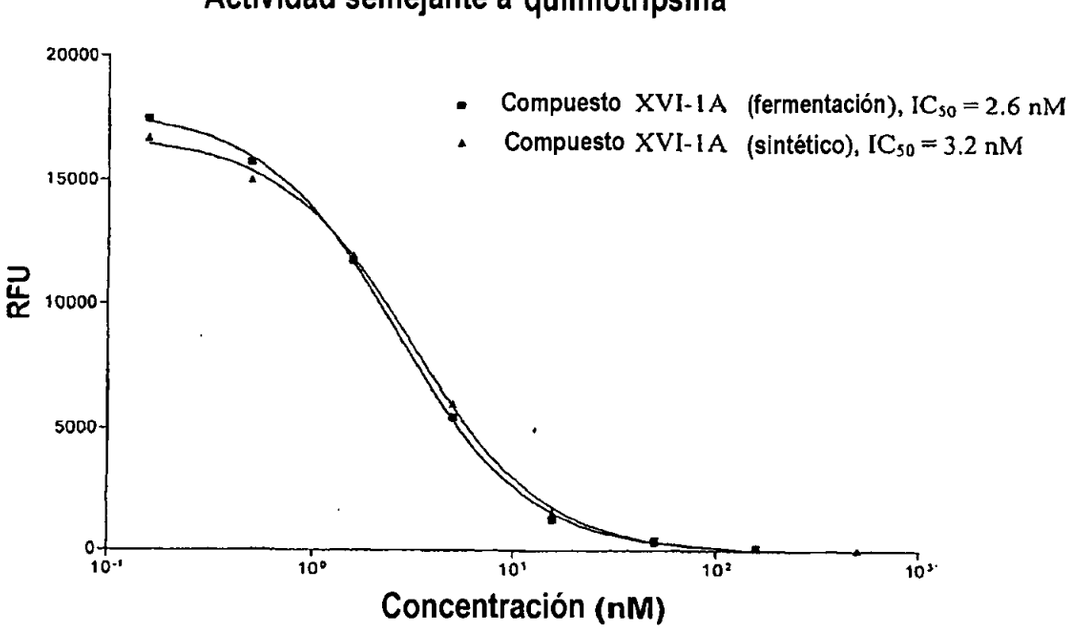


Fig-58: Inhibición de la actividad semejante a tripsina de proteasomas 20S mediante los compuestos sintéticos y de fermentación XVI-1A

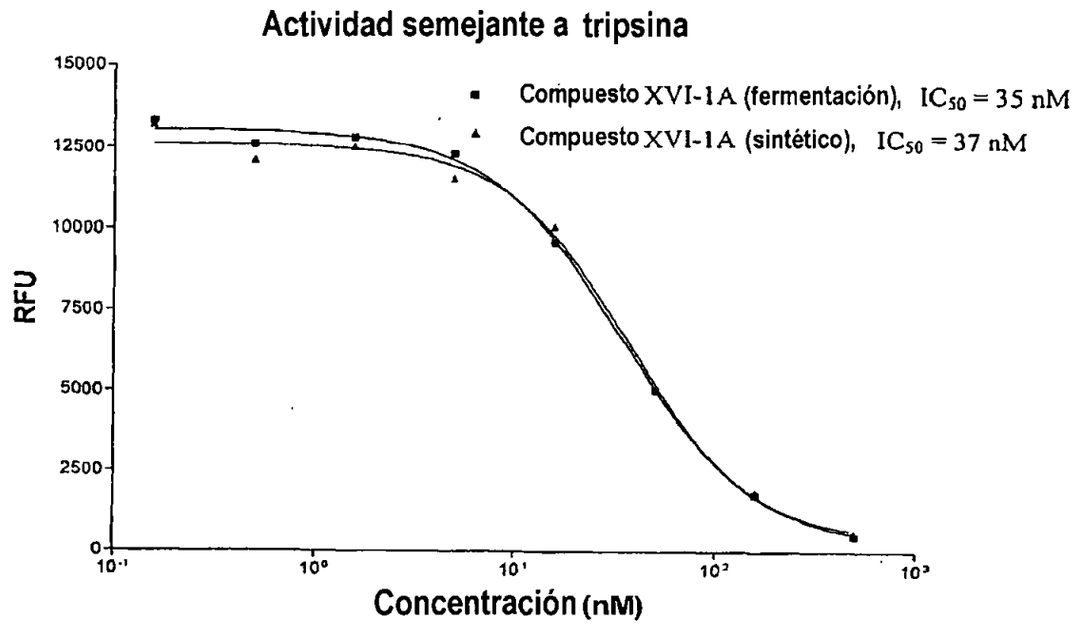
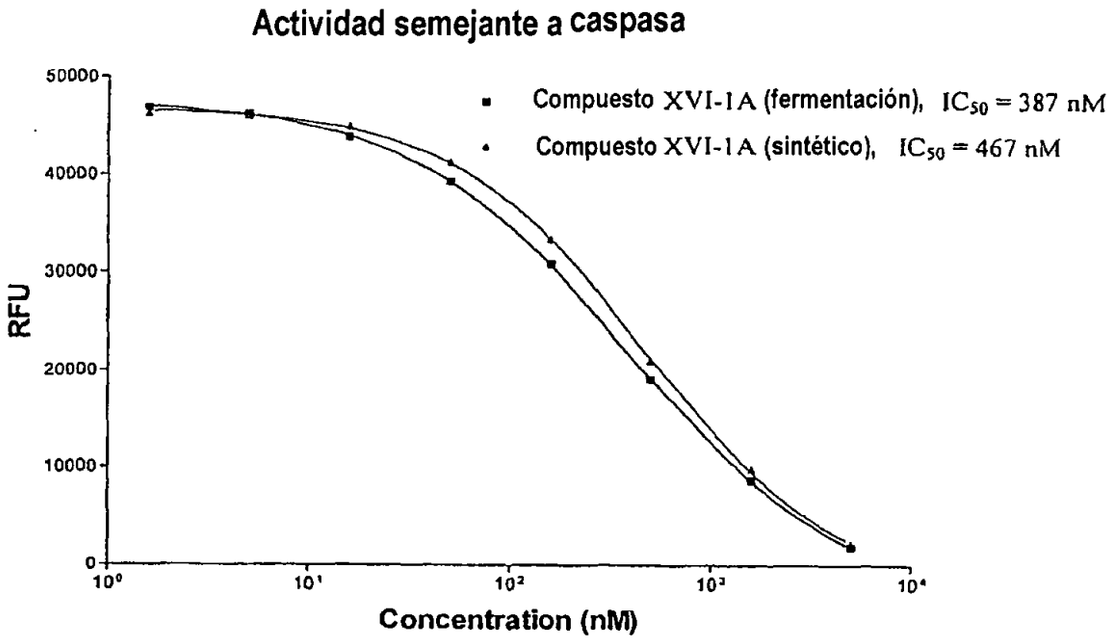


Fig-59: Inhibición de la actividad semejante a caspasa de proteasomas 20S mediante los compuestos sintéticos y de fermentación **XVI-1A**



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 08-115223- -00000-0000

Fecha. 2008-10-28 16:27:20 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 477

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 4
- Dibujos de ser estos pertinentes [X] 43
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de 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 [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Claudia M Neva C

Firma Responsable

Fecha_____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
NEREUS PHARMACEUTICALS INC

REFERENCIA	Radicación No.	8 115223
	Solicitud internacional	PCT/US2007/008562
	Fecha inicio fase nacional	06/11/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№14095

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 NOV. 2008.
adpa11