PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RICE.P0008WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US 15/66703	International filing date *(day/month/year)* 18 December 2015 (18.12.2015)	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 19 December 2014 (19.12.2014)
Applicant WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☐ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out 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)).

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (see Box No. II).

3. ☒ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III).

4. With regard to the **title**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/66703

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.: 9-190, 194 and 196-209
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:
--Please see attached sheet--

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

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying 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 report covers 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.:
1-3

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/66703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - C07H 15/24; C07H 17/04; C07H 15/26 (2016.01)
CPC - C07H15/24; C07H17/04; C07H15/26
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)
CPC: C07H15/24; C07H17/04; C07H15/26
IPC(8): C07H 15/24; C07H 17/04; C07H 15/26 (2016.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 536/4.1; 536/18.1 (See Search Words Below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PATBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO
Google; Scholar/Patents: trioxacarcin lactam epoxy dideoxy endo glycosylated aglycone

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SVENDA et al. 'A multiply convergent platform for the synthesis of trioxacarcins', PNAS, 2011 Vol. 108, pp 6709-6714. pg 6710, Figure 1	1-3
A	US 2013/0150314 A1 (MYERS et al.) 13 June 2013 (13.06.2013) Entire Document	1-3

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

* 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 application or patent 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
08 November 2016	01 DEC 2016
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/66703

--- Continuation of Box.No.III: ----

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-8, directed to compounds of Formula (I) wherein the fused A has a structure selected from formula Ia, Ib, Ic, Id, Ie and If. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the compound of Formula (I) wherein A is represented by Formula Ia. It is believed that claims 1-3, read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the compound of Formula I wherein A has Formula Ia. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, represented by formula I, wherein A is represented by Formula Ie (i.e., claims 1-2 and 7)

Group II: Claims 191-193 and 195, directed to a method of preparing a compound comprising reacting a compound of formula (II) with a Lewis acid to produce a compound of formula (III).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of reacting a compound of formula (II) with a Lewis acid, not required by Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of the formula (I) of claim 1.

Groups I+ and II also share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being as being anticipated by the article entitled 'A multiply convergent platform for the synthesis of trioxacarcins' published in PNAS, April 26, 2011, vol. 108, no. 17, pages 6709?6714 by SVENDA et.al. (hereinafter 'Svenda').

Svenda discloses a compound of formula (I) wherein R1 is of the group of the lactone formula, wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy, R10 is hydroxy ; R9' is OH; R2 and R3 are each methoxy; R4 is methyl; X1 is OH; X2 is methoxy; A is a fused cycloalkanediyl fo formula IA wherein Y1 is oxo; Y2 is a hydroxy and Y2 is OX3 wherein X3 is of the lactone formula wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy, R10 is hydroxy ; R9' is OH; and with n1 is 2 ; provided that when R1 is not hydroxy and either R2 or R3 is methoxy, then A is a fused cycloalkanedyl of either formulas of claims 1-2 jp (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II.

The inventions of Group I+-II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 9-190, 194 and 196-209 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

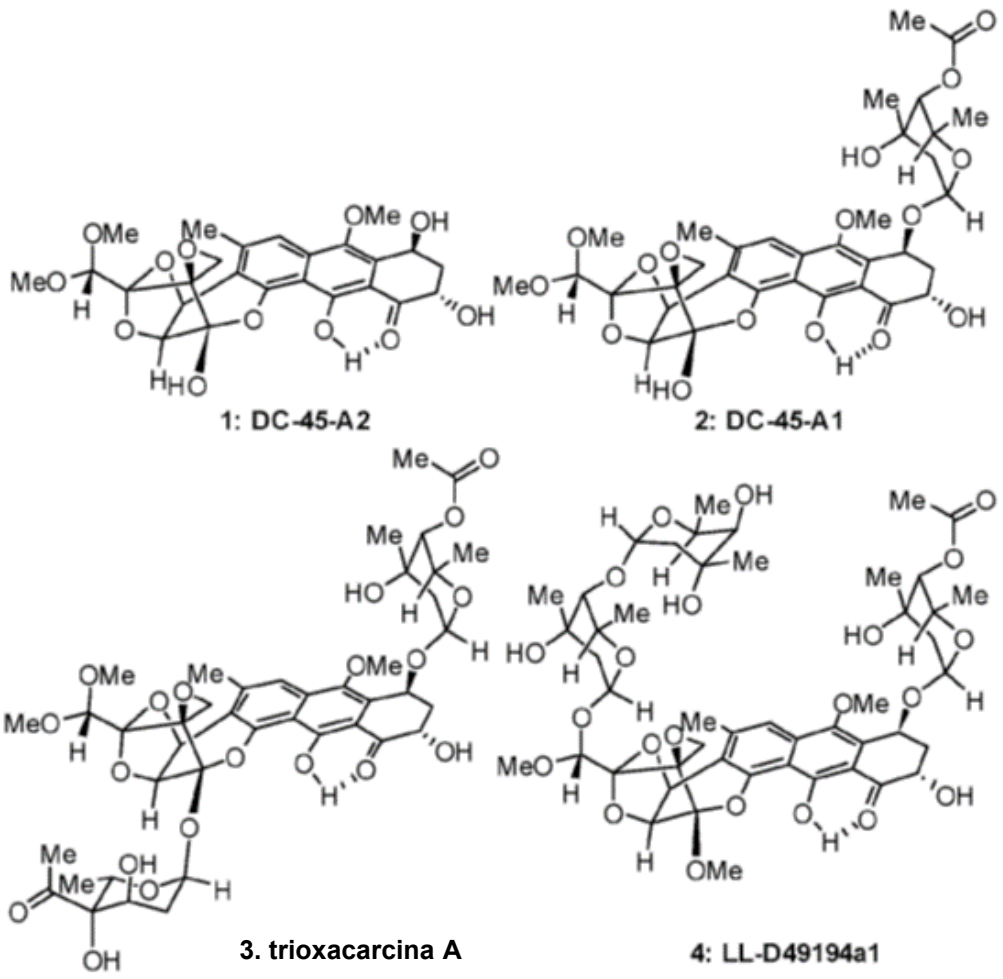


FIG. 1

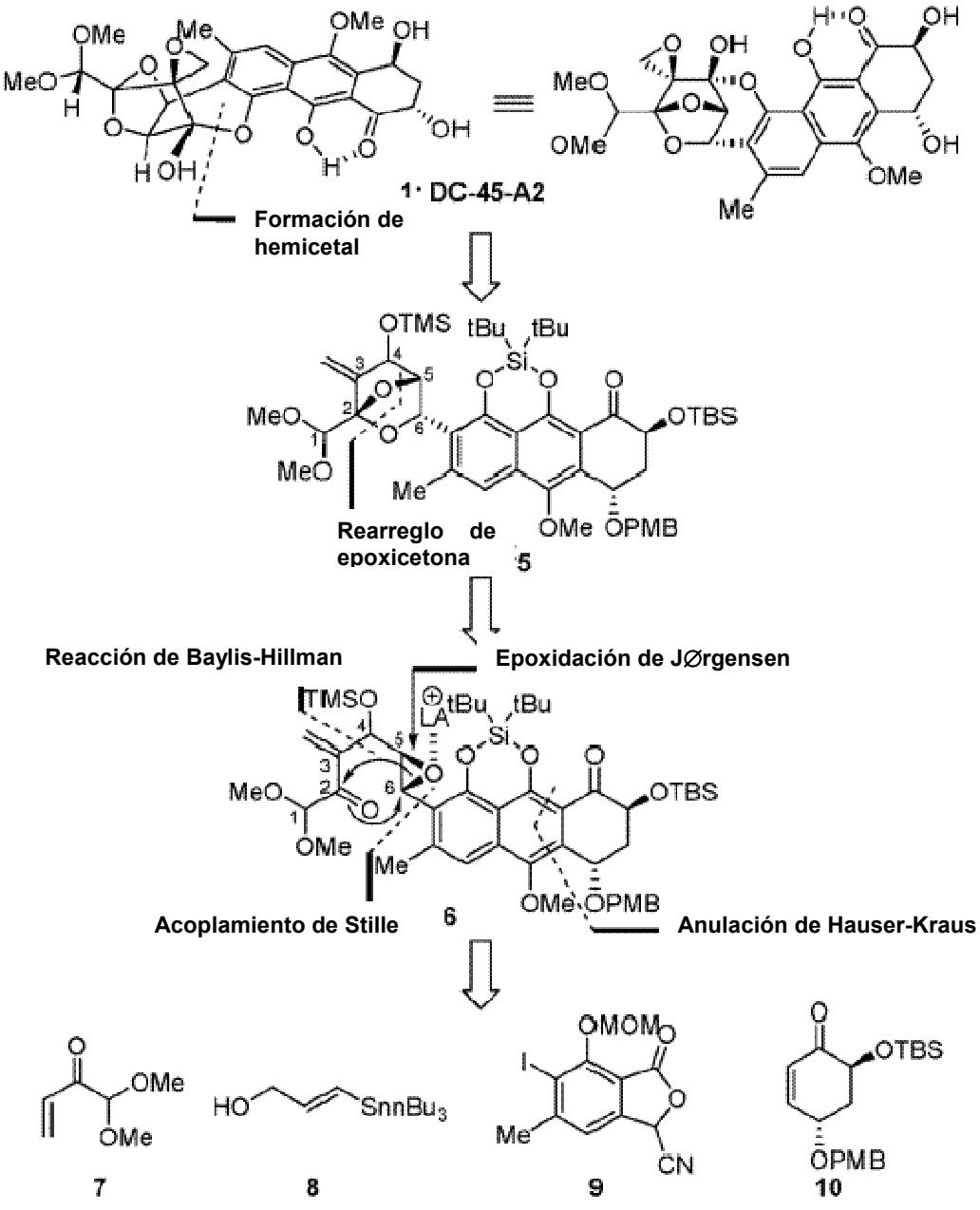
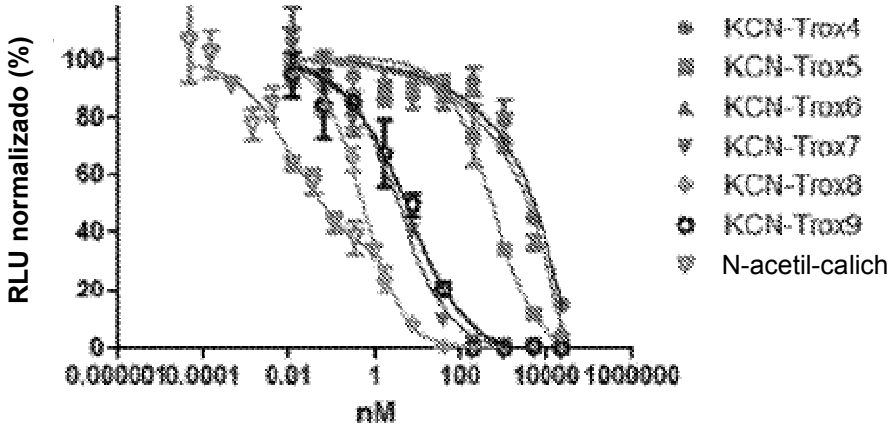
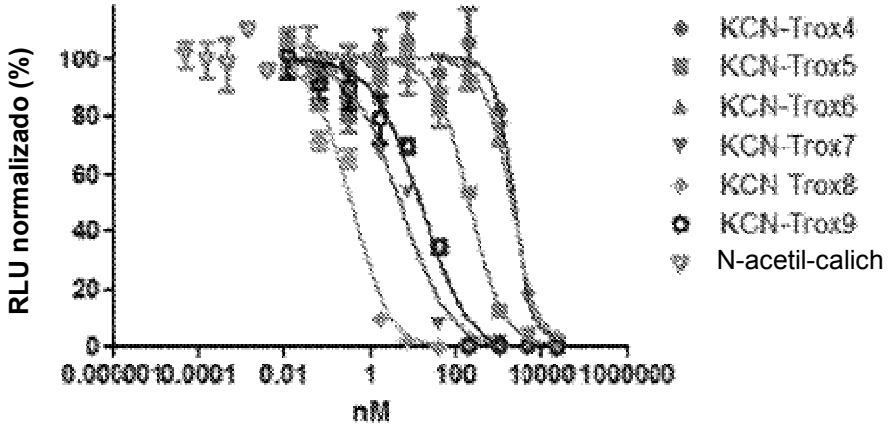

1· DC-45-A2
Formación de hemicetal
Rearreglo de epoxicetona
5
Reacción de Baylis-Hillman
Epoxidación de JØrgensen
6
Acoplamiento de Stille
Anulación de Hauser-Kraus
7
8
9
10

FIG. 2

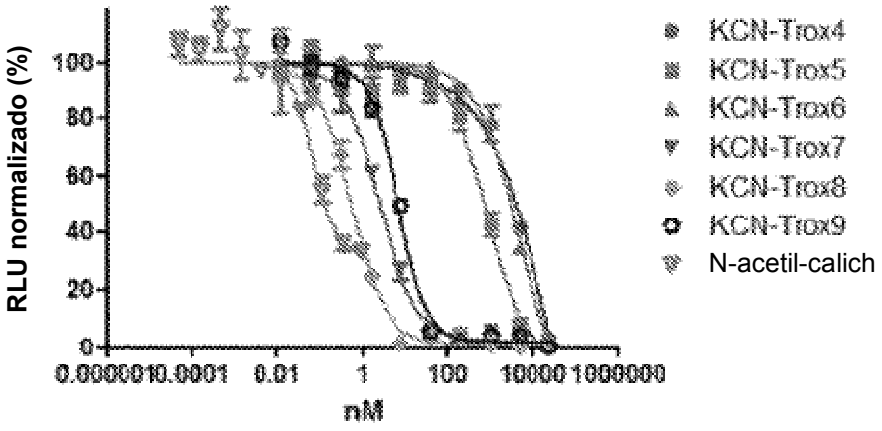
A **Ensayo de eliminación de 72 horas MES SA**



B **Ensayo de eliminación de 72 horas MES DX**



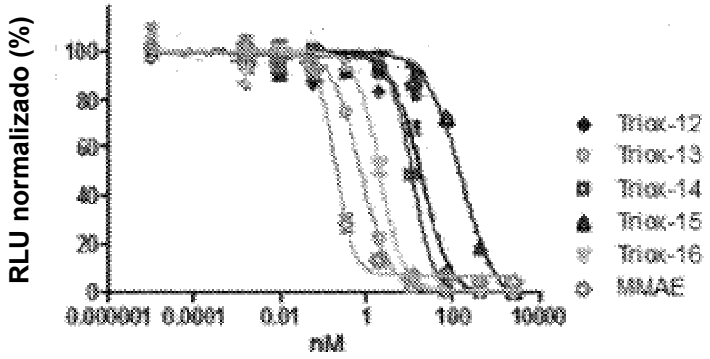
C **Ensayo de eliminación de 72 horas 293T virgen**



FIGS. 3A-3C

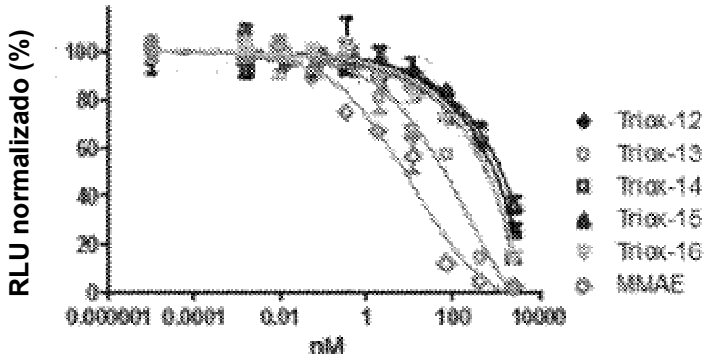
A

Ensayo de eliminación de 72 horas MES SA



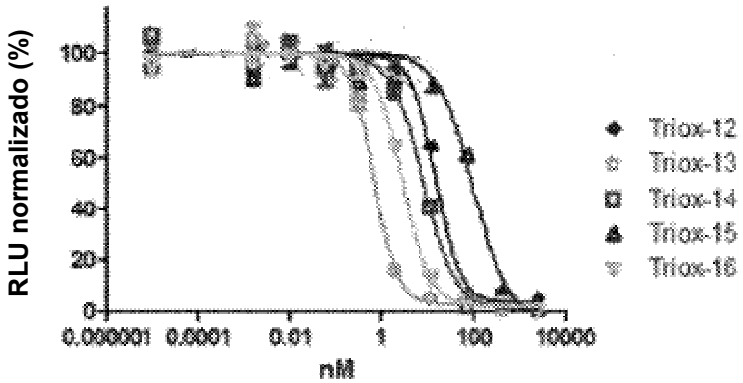
B

Ensayo de eliminación de 72 horas MES DX



C

Ensayo de eliminación de 72 horas 293T virgen



FIGS. 4A-4C

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: S. REID LONG
PARKER HIGHLANDER PLLC
1120 S. CAPITAL OF TEXAS HIGHWAY
BUILDING ONE, SUITE 200
AUSTIN, TX 78746

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	01 DEC 2016
Applicant's or agent's file reference RICE.P0008WO	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 15/66703	18 December 2015 (18.12.2015)	19 December 2014 (19.12.2014)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - C07H 15/24; C07H 17/04; C07H 15/26 (2016.01)
CPC - C07H15/24; C07H17/04; C07H15/26

Applicant WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY

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 *43bis*.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 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 notified 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.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	08 November 2016	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
   - [X] 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 43*bis*.1(a)).

3. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
   - a. [ ] forming part of the international application as filed:
     - [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file.
     - [ ] on paper or in the form of an image file.
   - b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   - c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
     - [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
     - [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

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. 9-190, 194 and 196-209

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. see below are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

Claims 9-190, 194 and 196-209 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ 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 said claims Nos. 9-190, 194 and 196-209

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

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file 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 the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.

   ☒ not paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-8, directed to compounds of Formula (I) wherein the fused A has a structure selected from formula Ia, Ib, Ic, Id, Ie and If. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the compound of Formula (I) wherein A is represented by Formula Ia. It is believed that claims 1-3, read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the compound of Formula I wherein A has Formula Ia. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.
Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, represented by formula I, wherein A is represented by Formula Ie (i.e., claims 1-2 and 7)

Group II: Claims 191-193 and 195, directed to a method of preparing a compound comprising reacting a compound of formula (II) with a Lewis acid to produce a compound of formula (III).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:
Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.
Group II includes the technical feature of a method of reacting a compound of formula (II) with a Lewis acid, not required by Group I+.

Common technical features:
The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of the formula (I) of claim 1.
Groups I+ and II also share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being as being anticipated by the article entitled 'A multiply convergent platform for the synthesis of trioxacarcins' published in PNAS, April 26, 2011, vol. 108, no. 17, pages 670976714 by SVENDA et al. (hereinafter 'Svenda').
Svenda discloses a compound of formula (I) wherein R1 is of the group of the lactone formula, wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy, R10 is hydroxy ; R9' is OH; R2 and R3 are each methoxy; R4 is methyl; X1 is OH; X2 is methoxy; A is a fused cycloalkanediyl fo formula IA wherein Y1 is oxo; Y2 is a hydroxy and Y2 is OX3 wherein X3 is of the lactone formula wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy, R10 is hydroxy ; R9' is OH; and with n1 is 2 ; provided that when R1 is not hydroxy and either R2 or R3 is methoxy, then A is a fused cycloalkanedyl of either formulas of claims 1-2 jp (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).
As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II.
The inventions of Group I+-II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 9-190, 194 and 196-209 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-3

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

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**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	none	YES
	Claims	1-3	NO
Inventive step (IS)	Claims	none	YES
	Claims	1-3	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by the article entitled 'A multiply convergent platform for the synthesis of trioxacarcins' by SVENDA et al. (hereinafter 'Svenda').

As to Claims 1-2, Svenda discloses a compound of formula I wherein
R1 is of the group of the lactone formula, wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is hydroxy, R10 is acyl; R9' is OH; R2 and R3 are each methoxy;
R4 is methyl;
X1 is OH; X2 is methoxy;
A is a fused cycloalkanediyl fo formula Ia wherein Y1 is oxo; n1 is 2; Y2 is a hydroxy or OX3 wherein X3 is of the lactone formula shown in the claim, wherein R6', R8, R8a and R10 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy; R9 is methyl and R9' is OH; and with n1 is 2; wherein the compound meets the proviso that R1 is not hydroxy and either R2 or R3 is methoxy, when A is a fused cycloalkanedyl of either formulas of claims 1 and 2 (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).

As to Claim 3, Svenda discloses the compound of claim 1 or 2, wherein the formula is furhter defined as formula Ia (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).

Claims 1-3 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made or used in industry.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44*bis*)

Applicant's or agent's file reference RICE.P0008WO	**FOR FURTHER ACTION**	See item 4 below
International application No. PCT/US2015/066703	International filing date *(day/month/year)* 18 December 2015 (18.12.2015)	Priority date *(day/month/year)* 19 December 2014 (19.12.2014)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 *bis*.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	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 Article 35(2) 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

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44*bis*.3(c) and 93*bis*.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44*bis* .2).

	Date of issuance of this report 20 June 2017 (20.06.2017)
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Lingfei Bai e-mail: pct.team2@wipo.int

Form PCT/IB/373 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To: S. REID LONG
PARKER HIGHLANDER PLLC
1120 S. CAPITAL OF TEXAS HIGHWAY
BUILDING ONE, SUITE 200
AUSTIN, TX 78746

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	01 DEC 2016
Applicant's or agent's file reference RICE.P0008WO	**FOR FURTHER ACTION** See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 15/66703	18 December 2015 (18.12.2015)	19 December 2014 (19.12.2014)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - C07H 15/24; C07H 17/04; C07H 15/26 (2016.01)
CPC - C07H15/24; C07H17/04; C07H15/26

Applicant WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY

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 *43bis*.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 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 notified 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.

Name and mailing address of the ISA/US	Date of completion of this opinion	Authorized officer:
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	08 November 2016	Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
   - [X] 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 43*bis*.1(a)).

3. [ ] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:
   - a. [ ] forming part of the international application as filed:
     - [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file.
     - [ ] on paper or in the form of an image file.
   - b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
   - c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
     - [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
     - [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

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

5. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

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. 9-190, 194 and 196-209

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. see below are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

Claims 9-190, 194 and 196-209 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

☐ 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 said claims Nos. 9-190, 194 and 196-209

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

☐ furnish a sequence listing in the form of an Annex C/ST.25 text file, and such listing was not available to the International Searching Authority in the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ furnish a sequence listing on paper or in the form of an image file 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 the form and manner acceptable to it; or the sequence listing furnished did not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rule 13*ter*.1(a) or (b).

☐ See Supplemental Box for further details.

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees the applicant has, within the applicable time limit:

   ☐ paid additional fees.

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee.

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid.

   ☒ not paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with.

   ☒ not complied with for the following reasons:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I+: Claims 1-8, directed to compounds of Formula (I) wherein the fused A has a structure selected from formula Ia, Ib, Ic, Id, Ie and If. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the compound of Formula (I) wherein A is represented by Formula Ia. It is believed that claims 1-3, read on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass the compound of Formula I wherein A has Formula Ia. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1, wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched.
Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a compound of claim 1, represented by formula I, wherein A is represented by Formula Ie (i.e., claims 1-2 and 7)

Group II: Claims 191-193 and 195, directed to a method of preparing a compound comprising reacting a compound of formula (II) with a Lewis acid to produce a compound of formula (III).

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:
Group I+ includes the technical feature of a unique compound of Formula (I), which is not required by any other invention of Group I+.
Group II includes the technical feature of a method of reacting a compound of formula (II) with a Lewis acid, not required by Group I+.

Common technical features:
The inventions of Group I+ share the technical feature of a compound having the core structure of the formula (I) of claim 1.
Groups I+ and II also share the technical feature of a compound of Formula (I).

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being as being anticipated by the article entitled 'A multiply convergent platform for the synthesis of trioxacarcins' published in PNAS, April 26, 2011, vol. 108, no. 17, pages 670976714 by SVENDA et al. (hereinafter 'Svenda').
Svenda discloses a compound of formula (I) wherein R1 is of the group of the lactone formula, wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy, R10 is hydroxy ; R9' is OH; R2 and R3 are each methoxy; R4 is methyl; X1 is OH; X2 is methoxy; A is a fused cycloalkanediyl fo formula IA wherein Y1 is oxo; Y2 is a hydroxy and Y2 is OX3 wherein X3 is of the lactone formula wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy, R10 is hydroxy ; R9' is OH; and with n1 is 2 ; provided that when R1 is not hydroxy and either R2 or R3 is methoxy, then A is a fused cycloalkanedyl of either formulas of claims 1-2 jp (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).
As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ and II.
The inventions of Group I+-II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note reg. item 4: Claims 9-190, 194 and 196-209 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

4. Consequently, this opinion has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☐ all parts.

   ☒ the parts relating to claims Nos. 1-3

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 15/66703

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**

1. Statement

Novelty (N)	Claims	none	YES
	Claims	1-3	NO
Inventive step (IS)	Claims	none	YES
	Claims	1-3	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-3	YES
	Claims	none	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-3 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by the article entitled 'A multiply convergent platform for the synthesis of trioxacarcins' by SVENDA et al. (hereinafter 'Svenda').

As to Claims 1-2, Svenda discloses a compound of formula I wherein
R1 is of the group of the lactone formula, wherein R6', R8, R8a and R9 are each H; R6 is methyl; R7 is hydroxy, R10 is acyl; R9' is OH; R2 and R3 are each methoxy;
R4 is methyl;
X1 is OH; X2 is methoxy;
A is a fused cycloalkanediyl fo formula Ia wherein Y1 is oxo; n1 is 2; Y2 is a hydroxy or OX3 wherein X3 is of the lactone formula shown in the claim, wherein R6', R8, R8a and R10 are each H; R6 is methyl; R7 is acyloxy; R9 is methyl and R9' is OH; and with n1 is 2; wherein the compound meets the proviso that R1 is not hydroxy and either R2 or R3 is methoxy, when A is a fused cycloalkanedyl of either formulas of claims 1 and 2 (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).

As to Claim 3, Svenda discloses the compound of claim 1 or 2, wherein the formula is furhter defined as formula Ia (pg 6710, Figure 1, Trioxacarcin A).

Claims 1-3 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4), because the subject matter can be made or used in industry.

SÍNTESIS TOTAL DE TRIOXACARCINA DC-45-A2 Y PREPARACIÓN DE ANÁLOGOS DE TRIOXACARCINA

Esta solicitud reclama el beneficio de prioridad a la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Serie No. 62/094,662, presentada el 19 de diciembre de 2014 y la Solicitud Provisional de Estados Unidos Serie No. 62/186,128, presentada el 29 de junio de 2015, los contenidos totales de los cuales se incorporan aquí por referencia.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

Esta descripción se refiere a los campos de medicina, farmacología, química, actividad antimicrobiana y oncología. En particular, se describen nuevos compuestos, composiciones, métodos de tratamiento y métodos de síntesis relacionados con trioxacarcina y derivados de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

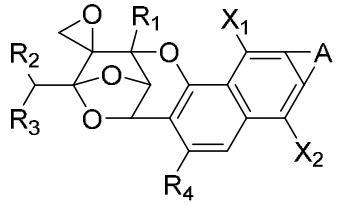
Un grupo de productos naturales y derivados sintéticos de los mismos conocidos como antibióticos antitumorales son conocidos por ser potentes quimioterapéuticos. Estos compuestos tienen una variedad de mecanismos diferentes para su citotoxicidad, pero a menudo

están asociados con la modificación del ADN celular. Varios quimioterapéuticos comerciales que incluyen actinomicina, bleomicina, daunorrubicina, mitoxantrona y doxorrubicina caen dentro de esta clase de compuestos. Un producto natural particular, trioxacarcina DC-45-A2 (**1**, figura 1), es un antibiótico antitumoral de origen natural que sirve como precursor biosintético a una variedad de otros miembros biológicamente activos de la familia, que incluyen el DC-45 A1 altamente potente (**2**), trioxacarcina A (**3**), y LL-D4919α1 (**4**) (Figura 1) (Tomita *et al.*, 1981; Tamaoki *et al.*, 1981; Maiese *et al.*, 1990; Maskey *et al.*, 2004; Shirahata *et al.*, 1984). La arquitectura compleja con múltiples grupos funcionales que contienen oxígeno y numerosos estereocentros presenta un desafío sintético difícil que limita su viabilidad comercial (Cassidy *et al.*, 1993; Sun *et al.*, 1994; Smith *et al.*, 1995; Maskey *et al.*, 2004; Fitzner *et al.*, 2008; Pfoh *et al.*, 2008). Aunque inicialmente estos compuestos se obtuvieron por fermentación, se han desarrollado varias rutas sintéticas diferentes (Gaoni, 1968; Waserman *et al.*, 1969; Wasserman *et al.*, 1986a; Wasserman *et al.*, 1986b; Wasserman *et al.*, 1988a; Wasserman *et al.*, 1988b; Naruse *et al.*, 1988a; Naruse *et al.*, 1988b; Evans *et al.*, 1991). Desafortunadamente, estos métodos son todavía relativamente difíciles y requieren numerosos pasos diferentes para obtener el producto final deseado sin

permitir el acceso a otros derivados. Como tales, los análogos de trioxacarcina así como un método de síntesis mejorada y modular que permite un acceso más fácil al producto natural y sus análogos son de interés comercial.

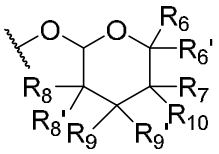
BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

De este modo, se proporcionan compuestos de la fórmula:

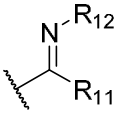


(I)

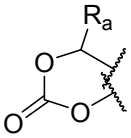
en donde R_1 es amino, hidroxi, o mercapto; alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, aciloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, aciltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_1 es un grupo de la fórmula: –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alcoxi $_{(C\leq12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida del mismo; o R_1 es un grupo de la fórmula:



en donde: R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, i R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:

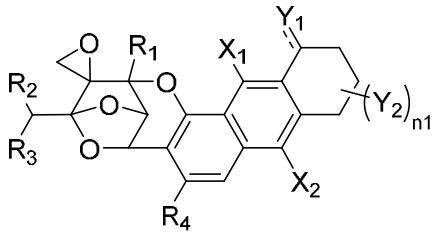


en donde: R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactivo tiol, o R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:



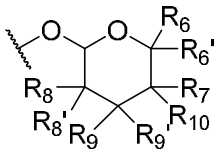
en donde: Ra es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$; R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto; alquilo $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq 12)}$, alquenilo $_{(C\leq 12)}$, alquinilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$,

cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_2 y R_3 son tomados juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq8)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo$_{(C\leq12)}$ o alquilo $_{(C\leq12)}$ sustituido; X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, o alcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:

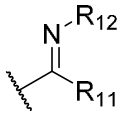


(1a)

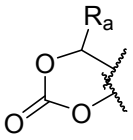
en donde: Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_1 es oxo; Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_3$, en donde X_1 es un grupo protector hidroxi; o un grupo de la fórmula:



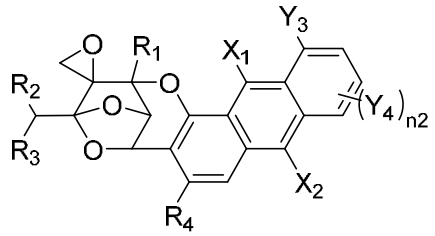
en donde R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:



en donde R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol; o R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:

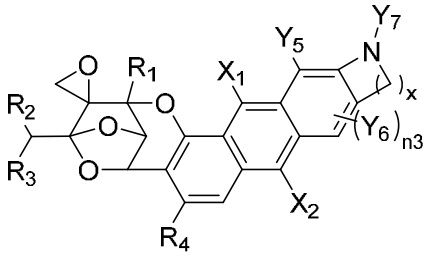


en donde: R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$; y n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ib)

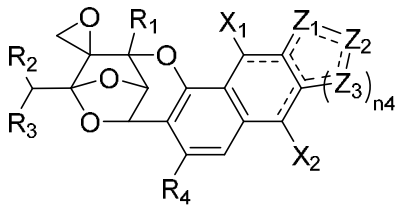
en donde: Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$,o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo; Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y n_2 es 0, 1, 2 o 3; o A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ic)

en donde: Y_5 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o

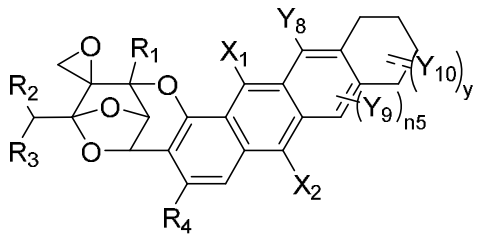
alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo; Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; n_3 es 0 o 1; y x es 1, 2, 3 o 4; o A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Id)

en donde: Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente entre CR_5R_5', NR_5'', O, o S; R_5 y R_5' son cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido; alquilo $_{(C\leq6)}$, alcoxi $_{(C\leq6)}$, alquilamino $_{(C\leq6)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y R_5” es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; con la condición de

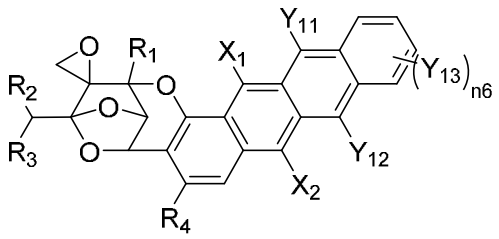
que al menos uno de Z_1, Z_2, o Z_3 es NR_5'', O, o S; n_4 es 1, 2, 3, o 4; o A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces

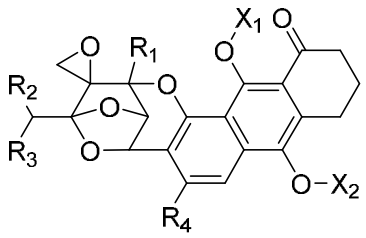
el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; n_5 es 0 o 1; y y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



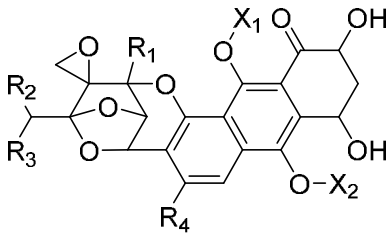
(If)

en donde Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o

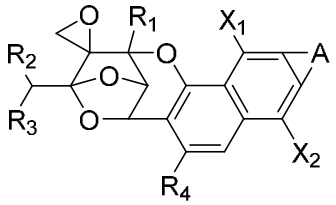
X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4; siempre que R_1 no sea hidroxi y ya sea R_2 o R_3 sea metoxi cuando A es un cicloalcanodiilo fusionado de la fórmula



o



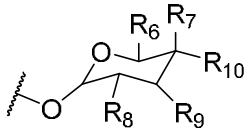
o su sal farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los compuestos se definen además como:



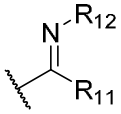
(I)

en donde: R_1 es amino, hidroxi o mercapto; alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, aciloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, aciltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o R_1

es un grupo de la fórmula: -O-alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alcoxi $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiílo $_{(C\leq 12)}$-alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, O-alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida del mismo; o R_1 es un grupo de la fórmula:

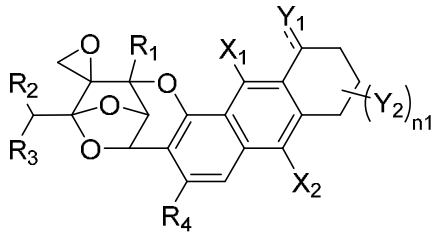


en donde; R_6, R_7, R_8 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:



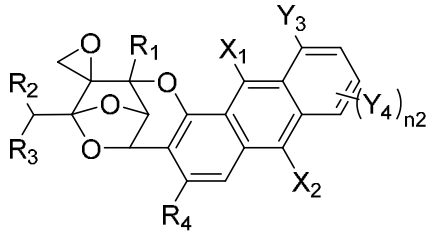
en donde: R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto; alquilo $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq 12)}$, alquenilo $_{(C\leq 12)}$, alquinilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq 12)}$, alqueniltio $_{(C\leq 12)}$, alquiniltio $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquenilamino $_{(C\leq 12)}$, alquinilamino

$_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq12)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi o alcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



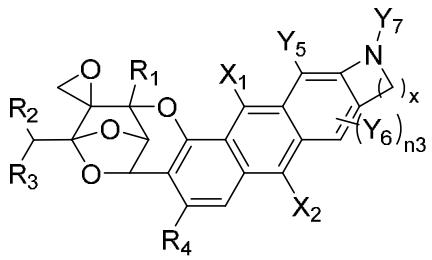
(Ia)

en donde: Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_1 es oxo; Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, u $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi; y n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



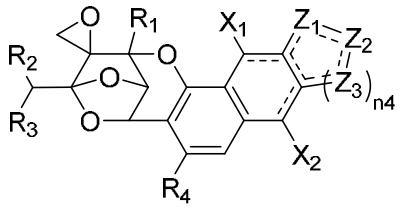
(Ib)

en donde: Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo; Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y n_2 es 0, 1, 2 o 3; o A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ic)

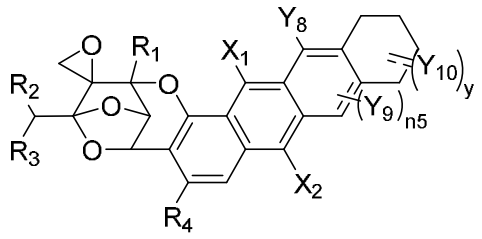
en donde: Y_5 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo; Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; n_3 es 0 o 1; y x es 1, 2, 3 o 4; o A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Id)

en donde: Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente de CR_5R_5', NR_5'', O, o S; R_5 y R_5' son cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido; alquilo $_{(C\leq6)}$, alcoxi $_{(C\leq6)}$, alquilamino $_{(C\leq6)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq6)}$, o una versión

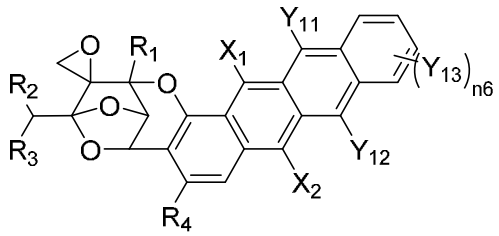
sustituida de cualquiera de estos grupos; y R_5'' es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; con la condición de que al menos uno de Z_1, Z_2 o Z_3 sea NR_5'', O o S; n_4 es 1, 2, 3 o 4; o A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y

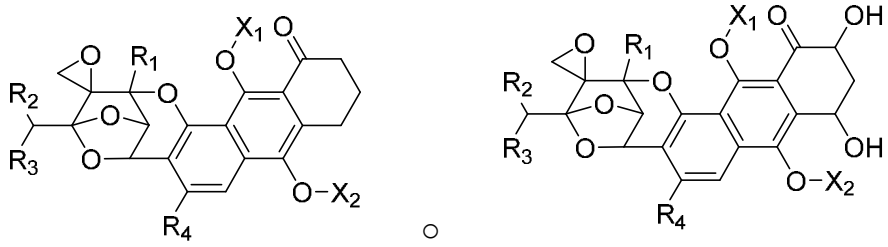
X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; n_5 es 0 o 1; e y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(If)

en donde: Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde X_5 o X_6 es un grupo protector amina

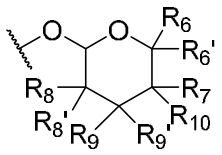
monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; y n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4; con la condición de que R_1 no sea hidroxi y ya sea R_2 o R_3 sea metoxi cuando A sea un cicloalcanodiilo fusionado de la fórmula:



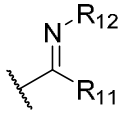
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, la fórmula se define adicionalmente como Ia. En algunas modalidades, la fórmula se define adicionalmente como Ib. En algunas modalidades, la fórmula se define adicionalmente como Ic. En algunas modalidades, la fórmula se define adicionalmente como Id. En algunas modalidades, la fórmula se define adicionalmente como Ie. En algunas modalidades, la fórmula se define adicionalmente como If.

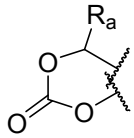
El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde R_1 es:



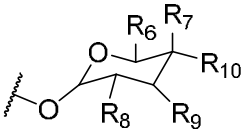
en donde: R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo$_{(C\leq 8)}$, alcoxi$_{(C\leq 8)}$, aciloxi$_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido$_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido$_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido$_{(C\leq 8)}$; y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo$_{(C\leq 12)}$, alcoxilo$_{(C\leq 12)}$, acilo$_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido$_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido$_{(C\leq 12)}$, acilo sustituido$_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:



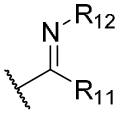
en donde: R^{11} es hidrógeno, alquilo$_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido$_{(C\leq 8)}$; y R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi$_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido$_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo$_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo$_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol; o R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:



en donde: R_a es hidrógeno, alquilo$_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido$_{(C\leq 6)}$. En algunas modalidades, R_1 es:



en donde: R_6, R_7, R_8, y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:



en donde: R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, y R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol. En algunas modalidades, el grupo reactivo tiol de R_{12} es una maleimida. En otras modalidades, R_1 es un grupo de la fórmula: -O-alcanodiílo $_{(C\leq 8)}$-alcoxi $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiílo $_{(C\leq 8)}$-alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida del mismo. En algunas modalidades, el alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$ de R_1 es $-CH_2-$. En otras modalidades, R_1 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, R_1 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, R_1 es alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, R_1 es $-O(CH_2)_6OH$ o $-OCH_2CH_2SH$. En algunas modalidades, R_1 es alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$ o alquiniloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, R_1 es alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, R_1 es $-CH_2CH=CH$. En algunas modalidades,

R_1 es alquiltio $_{(C\leq12)}$ o alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_1 es alquiltio $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_1 es $-SCH_2CH_3$.

En algunas modalidades, R_2 es hidrógeno. En algunas modalidades, R_2 es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 es alquilo $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 es metilo. En algunas modalidades, R_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 es metoxi. En algunas modalidades, R_2 es alquiltio $_{(C\leq12)}$ o alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 es alquiltio $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 es $-SCH_3$.

En algunas modalidades, R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxialquilo $_{(C\leq12)}$ o alcoxidilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxialdiilo $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, o $-OCH_2C(CH_3)_2CH2O-$. En otras modalidades, R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son $-OCH_2CH(CH_2OH)CH_2O-$, $-OCH_2CH(CH_2SH)CH_2O-$, o $-OCH_2CH(CH_2NHAc)CH_2O-$. En otras modalidades, R_2 y R_3 se toman juntos y son alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$ o alquiltiodiilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 y R_3 se toman juntos y son alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_2 y R_3 son $-SCH_2CH_2CH_2S-$ or $-SCH_2C(CH_3)_2CH_2S-$.

En algunas modalidades, R_3 es hidrógeno. En algunas

modalidades, R_3 es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_3 es alquilo $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_3 es metilo. En algunas modalidades, R_3 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_3 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_3 es metoxi. En algunas modalidades, R_3 es alquiltio $_{(C\leq12)}$ o alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_3 es alquiltio $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_3 es $-SCH_3$.

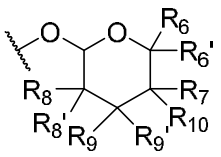
En algunas modalidades, R_4 es halo. En algunas modalidades, R_4 es flúor, cloro o bromo. En algunas modalidades, R_4 es fluoro. En algunas modalidades, R_4 es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_4 es alquilo $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_4 es metilo. En algunas modalidades, R_4 es alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_4 es trifluorometilo.

En algunas modalidades, X_1 es hidrógeno. En algunas modalidades, X_1 es hidroxi. En algunas modalidades, X_1 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_1 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_1 es metoxi. En otras modalidades, X_1 es alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_1 es $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_2C(O)NH_2$, o $-O(CH_2)_3SH$. En otras modalidades, X_1 es alqueniloxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_1 es $-OCH_2CHCH_2$. En otras modalidades, X_1 es alquiniloxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_1 es $-OCH_2CCH$.

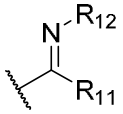
En algunas modalidades, X_2 es hidrógeno. En algunas

modalidades, X_2 es hidroxi. En algunas modalidades, X_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, X_2 es metoxi.

En algunas modalidades, Y_1 es oxo. En algunas modalidades, Y_2 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_2 es hidroxi. En algunas modalidades, 76.1. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-2 o 12-74, en donde Y_2 es

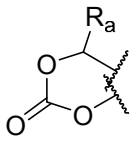


en donde: R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq8)}$, alcoxi $_{(C\leq8)}$, aciloxi (C≤8), aciloxi $_{(C\leq8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq8)}$; y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq12)}$, alcoxilo $_{(C\leq12)}$, acilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq12)}$, o un grupo de la fórmula:

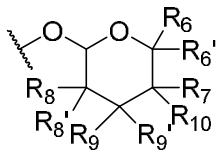


en donde: R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq8)}$; y R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq8)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq12)}$- un grupo reactivo tiol; o R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un

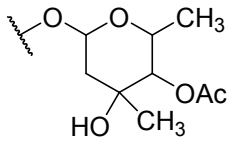
compuesto heterocíclico de la fórmula:



en donde: R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$. En algunas modalidades, Y_2 es:



en donde: R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, aciloxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$ o acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_2 es:



En algunas modalidades, n_1 es 0, 1, 2 o 3. En algunas modalidades, n_1 es 0, 1 o 2.

En algunas modalidades, Y_3 es hidroxi. En algunas modalidades, Y_3 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_3 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_3 es metoxi. En algunas modalidades, Y_3 es alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_3 es

metoximetoxi. En algunas modalidades, Y_4 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_4 es hidroxi. En algunas modalidades, Y_4 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_4 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_4 es metoxi. En algunas modalidades, Y_4 es alquilamino $_{(C\leq12)}$ o alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_4 es alquilamino $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_4 es metilamino. En algunas modalidades, n_2 es 1, 2 o 3.

En algunas modalidades, Y_5 es hidroxi. En algunas modalidades, Y_5 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_5 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_5 es metoxi. En algunas modalidades, Y_6 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_6 es hidroxi. En algunas modalidades, Y_6 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_6 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_6 es metoxi. En algunas modalidades, Y_7 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_7 es alquilo $_{(C\leq6)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq6)}$. En algunas modalidades, x es 2 o 3. En algunas modalidades, x es 2. En algunas modalidades, x es 3. En algunas modalidades, n_3 es 0. En algunas modalidades, n_3 es 1.

En algunas modalidades, Z_1 es S. En algunas modalidades, Z_1 es N. En algunas modalidades, Z_1 es O. En algunas modalidades, Z_2 es S. En algunas modalidades, Z_2 es N. En algunas modalidades, Z_2 es O. En algunas modalidades, Z_2 es

CR_5". En algunas modalidades, R_5" es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_5" es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5" es alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_5" es metoxi. En algunas modalidades, R_5" es alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_5" es metilo. En algunas modalidades, Z_3 es S. En algunas modalidades, Z_3 es N. En algunas modalidades, Z_3 es O. En algunas modalidades, Z_3 es CR_5". En algunas modalidades, R_5" es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_5" es hidrógeno. En algunas modalidades, R_5" es alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_5" es metoxi. En algunas modalidades, R_5" es alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, R_5" es metilo. En algunas modalidades, n_4 es 1, 2 o 3.

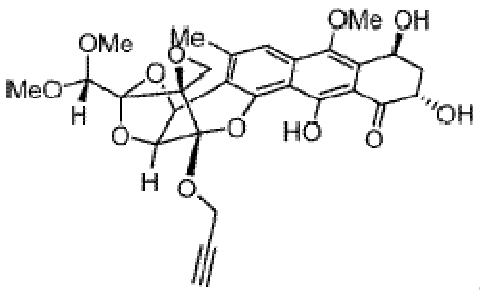
En algunas modalidades, Y_8 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_8 es hidroxi. En algunas modalidades, Y_8 es alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_8 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_8 es metoxi. En algunas modalidades, Y_9 es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_9 es hidroxi. En algunas modalidades, Y_9 es alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_9 es alcoxi $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, Y_9 es

metoxi. En algunas modalidades, Y_{10} es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_{10} es hidroxi. En algunas modalidades, Y_{10} es oxo. En algunas modalidades, Y_{10} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{10} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{10} es metoxi. En algunas modalidades, Y_{10} es alquilamino $_{(C\leq 12)}$, o alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{10} es alquilamino $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{10} es metilamino. En algunas modalidades, n_5 es 1. En algunas modalidades, y es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

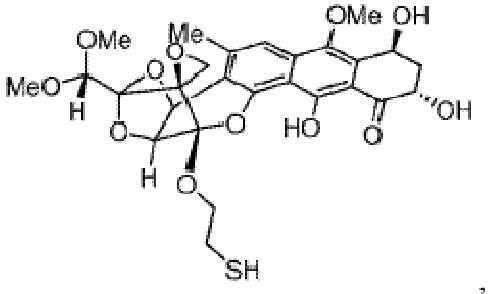
En algunas modalidades, Y_{11} es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_{11} es hidroxi. En algunas modalidades, Y_{11} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{11} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{11} es metoxi. En algunas modalidades, Y_{12} es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_{12} es hidroxi. En algunas modalidades, Y_{12} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{12} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{12} es metoxi. En algunas modalidades, Y_{13} es hidrógeno. En algunas modalidades, Y_{13} es hidroxi. En algunas modalidades, Y_{13} es oxo. En algunas modalidades, Y_{13} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{13} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{13} es metoxi. En algunas modalidades, Y_{13} es alquilamino $_{(C\leq 12)}$ o alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{13} es alquilamino $_{(C\leq 12)}$. En algunas modalidades, Y_{13} es metilamino. En algunas modalidades, n_6 es

1, 2 o 3. En algunas modalidades, n_6 es 2 o 3.

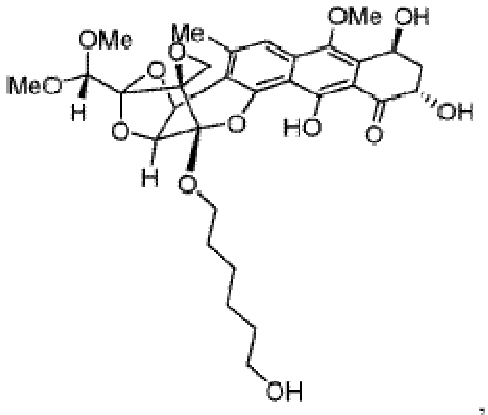
En algunas modalidades, el compuesto se define adicionalmente como:



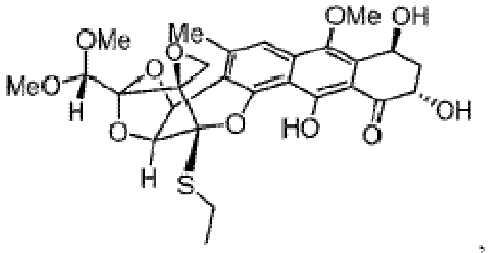
,



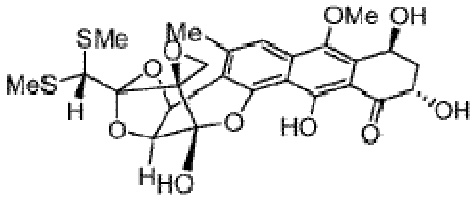
,



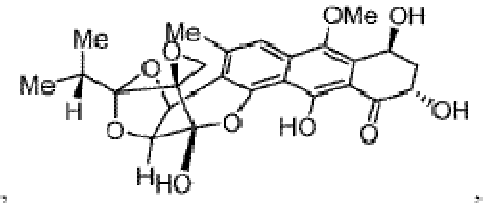
,



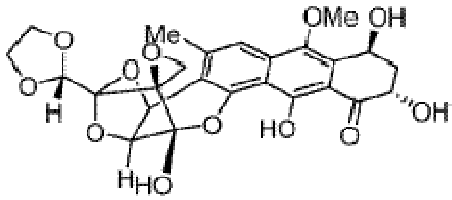
,



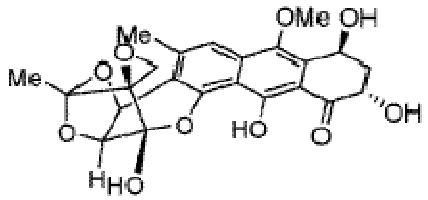
,



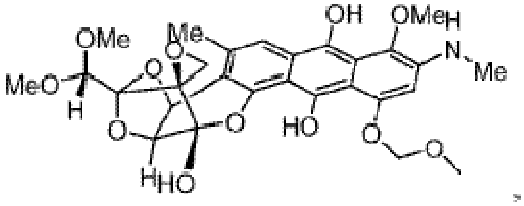
,



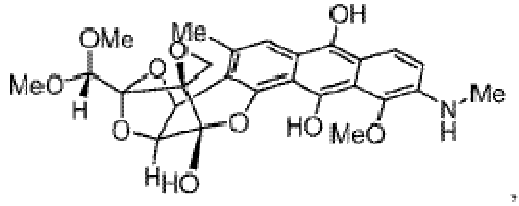
,



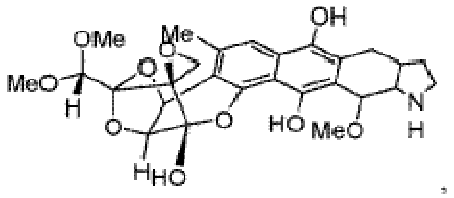
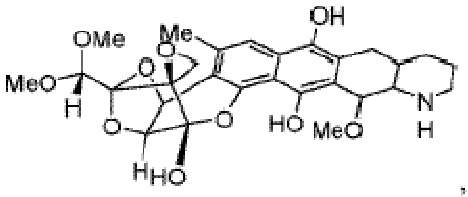
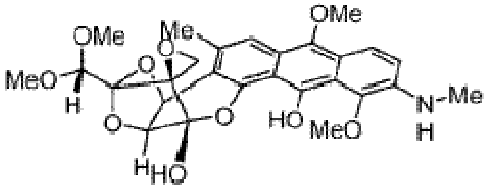
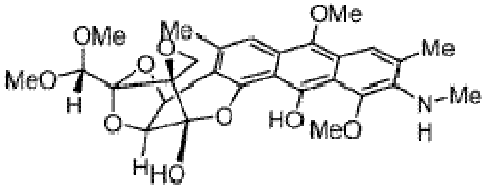
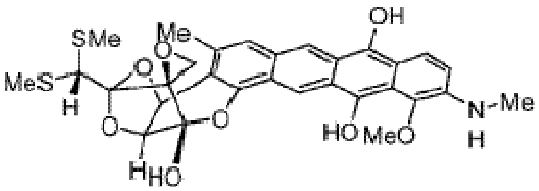
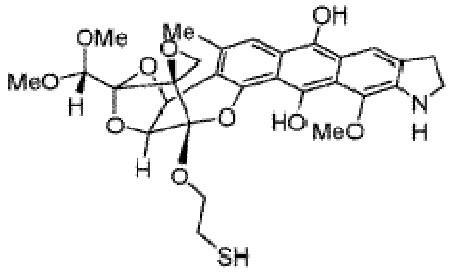
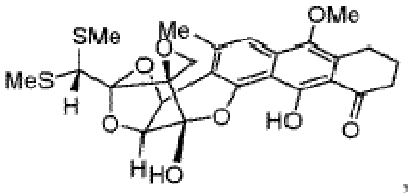
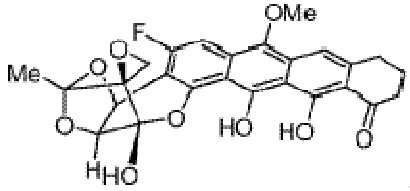
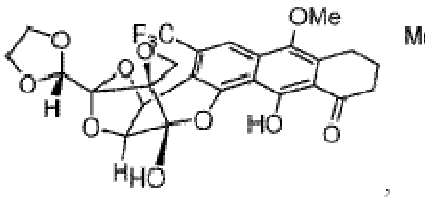
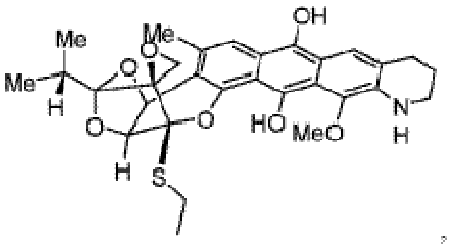
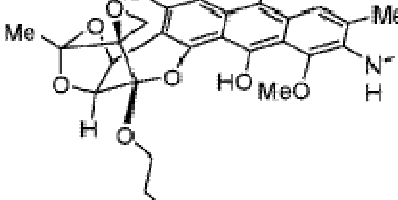
,

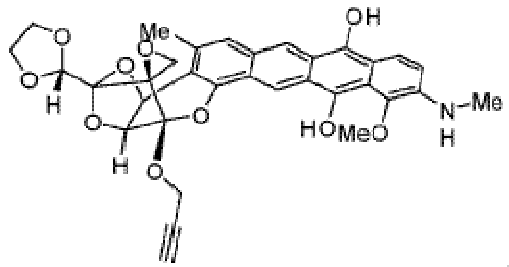
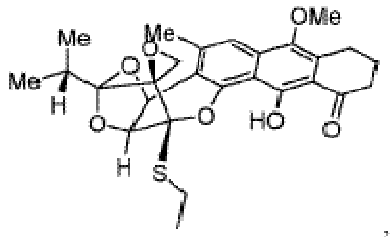
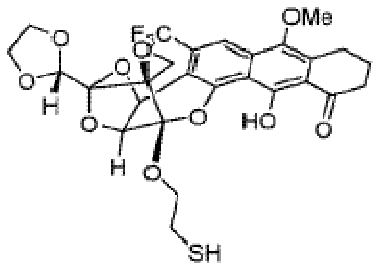
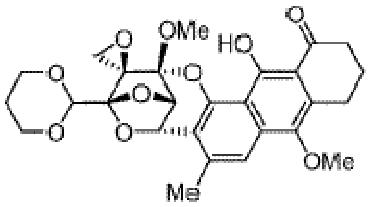
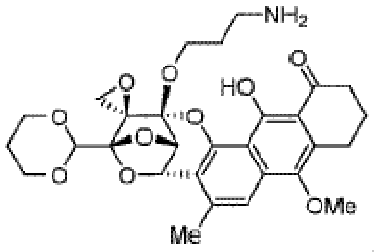
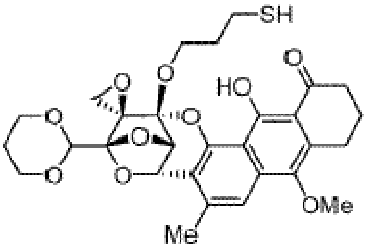
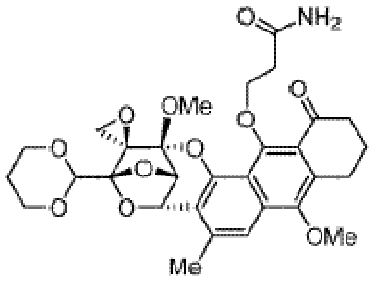
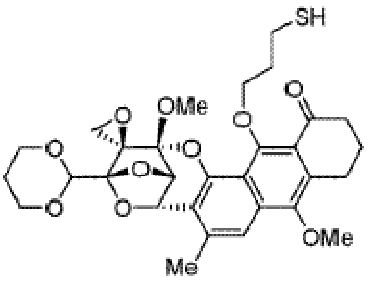
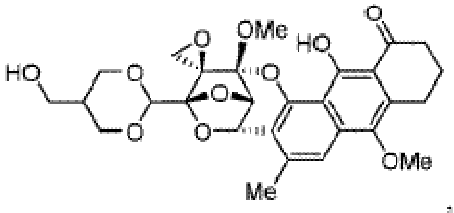
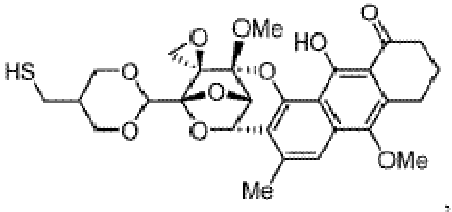
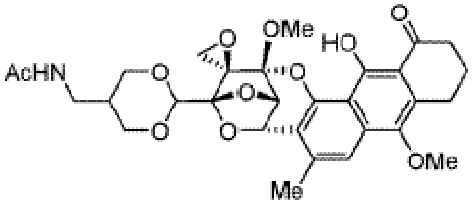
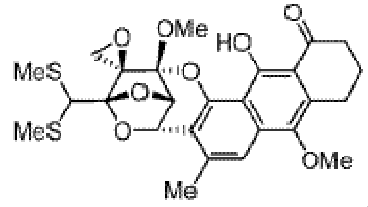


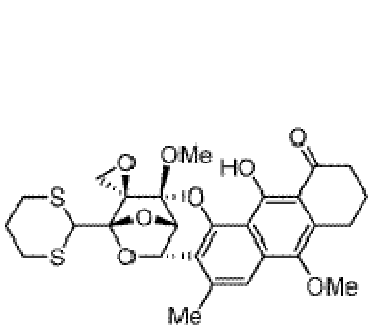
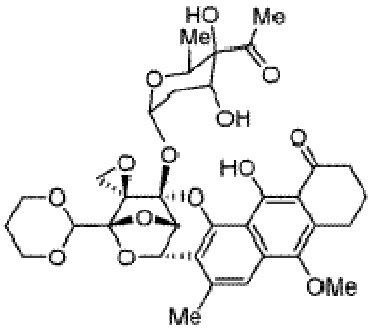
,

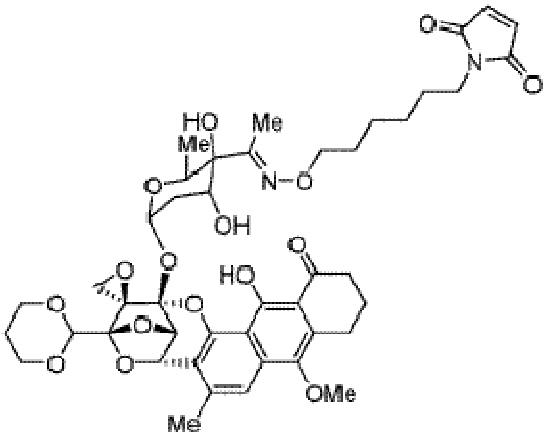
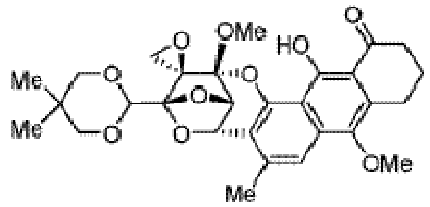


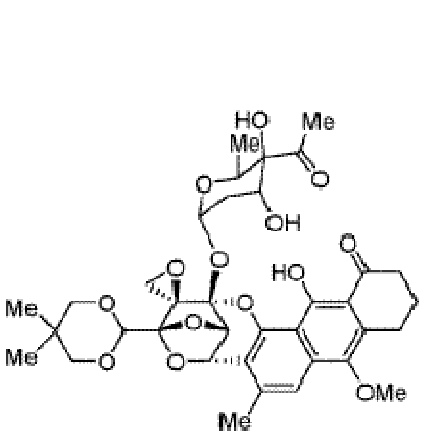
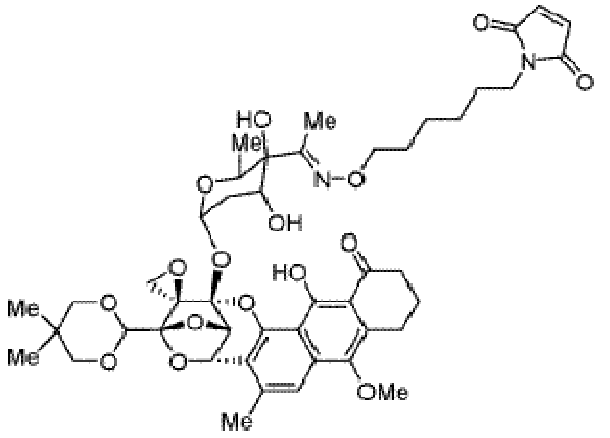
,

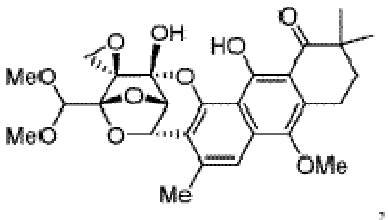
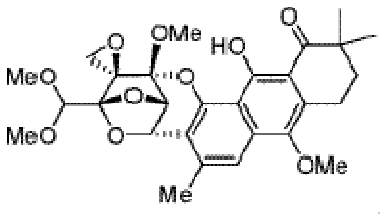












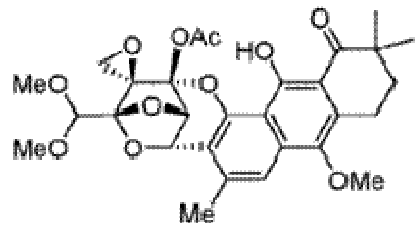













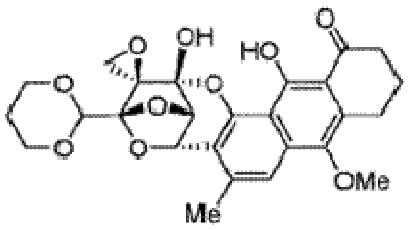



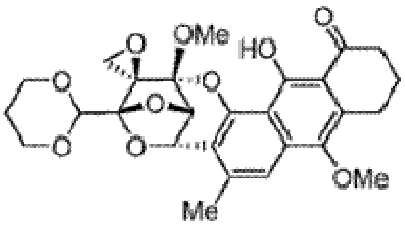



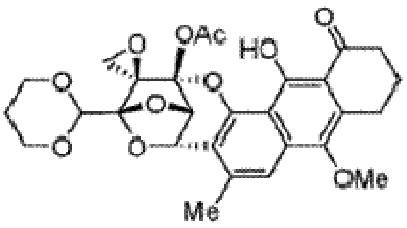



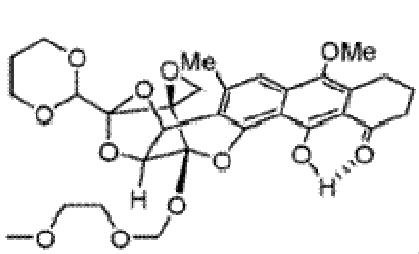



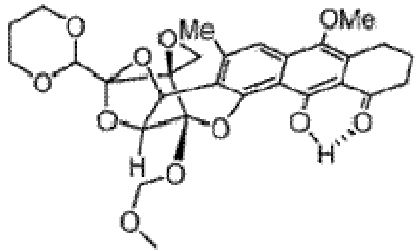

OAc
HO
MeO
MeO
OMe
Me

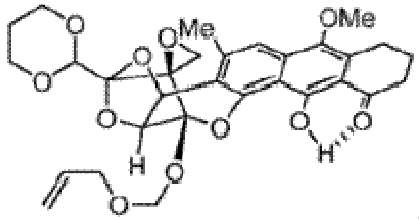

OH
HO
OMe
Me

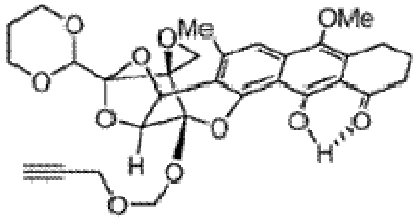

OMe
HO
OMe
Me

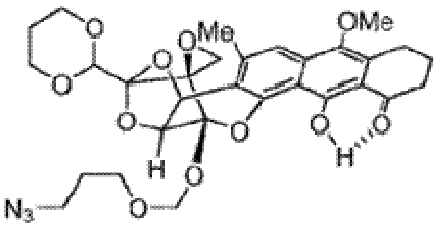

OAc
HO
OMe
Me

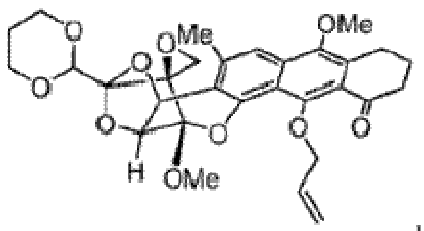

Me
OMe

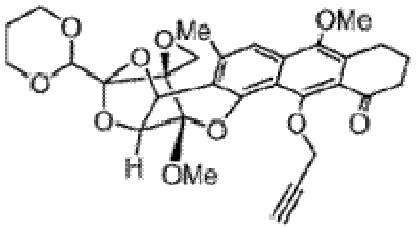

Me
OMe

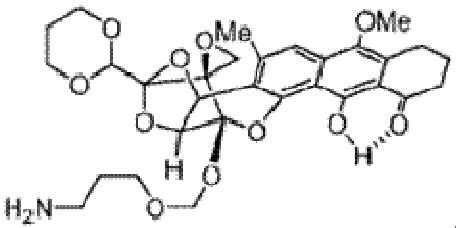

Me
OMe

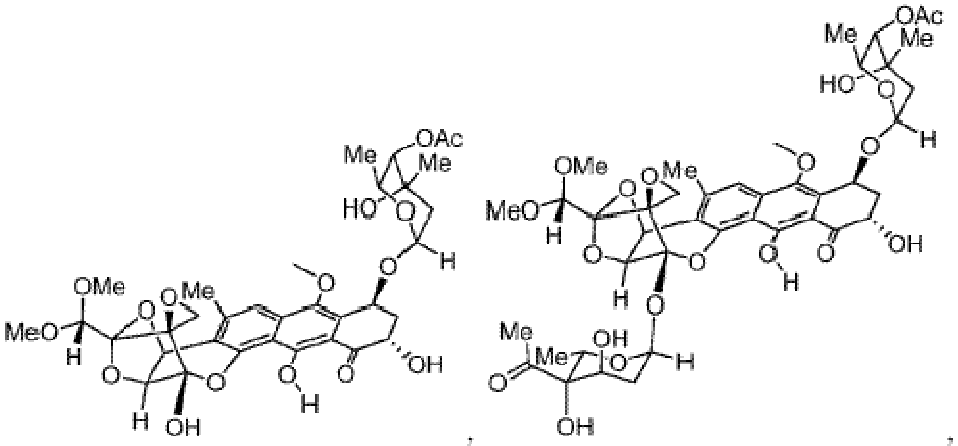

Me
OMe

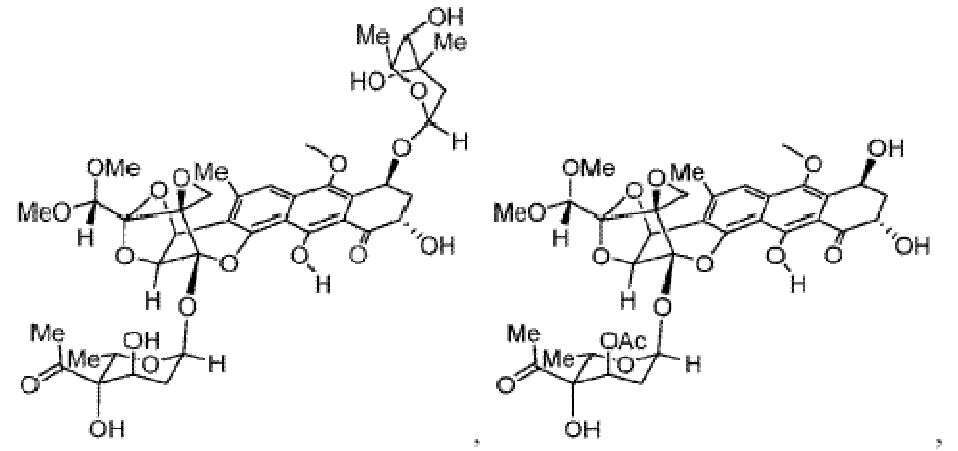

N3

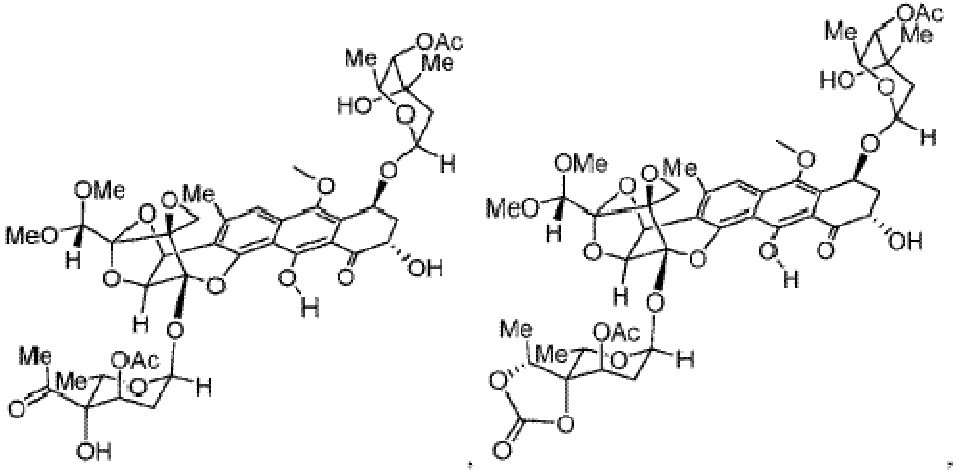

Me
OMe

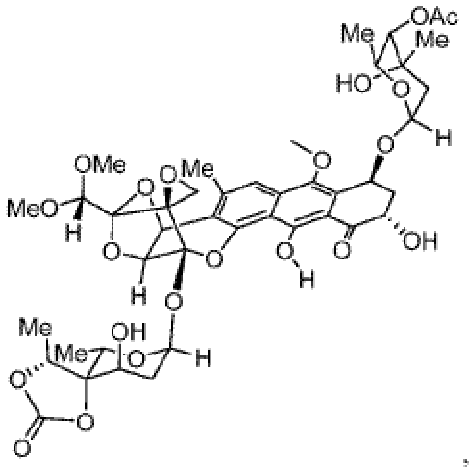

Me
OMe

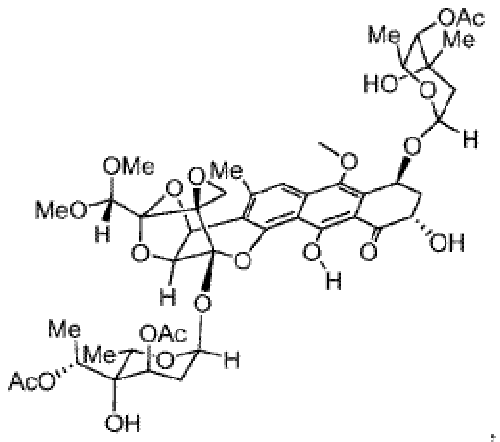

H2N

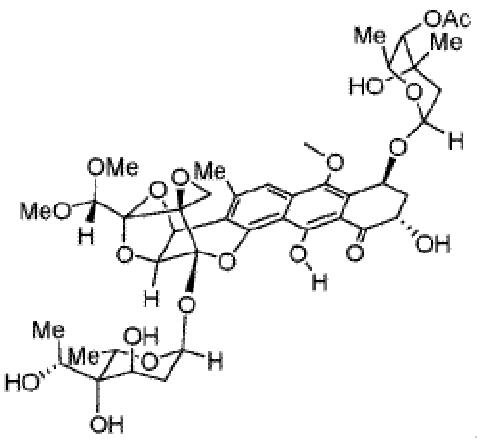


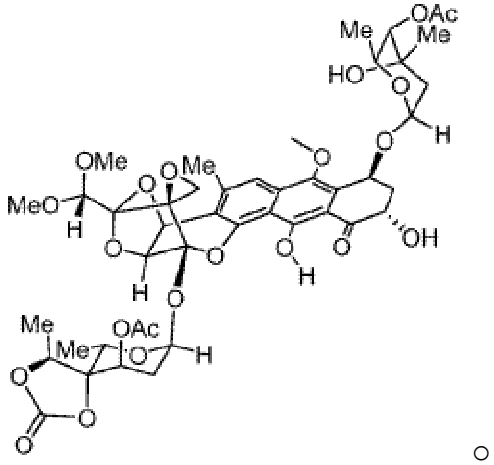


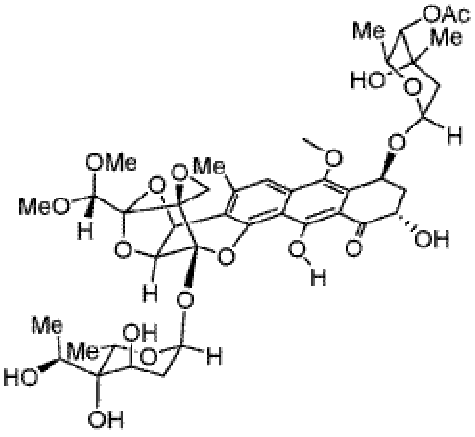












o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un

compuesto de la presente descripción y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, la composición se formula para administración: oralmente, intraadiposalmente, intraarterialmente, intraarticularmente, intracranealmente, intradérmicamente, intralesionalmente, intramuscularmente, intranasalmente, intraocularmente, intrapericardialmente, intraperitonealmente, intrapleuralmente, intraprostalmente, intrarrectalmente, intratecalmente, intratraquealmente, intratumoralmente, intraumbilicalmente, intravaginalmente intravenosamente, intravesicularmente, intravítreamente, liposómicamente, localmente, mucosamente, parenteralmente, rectalmente, subconjuntivalmente, subcutáneamente, sublingualmente, tópicamente, transbucalmente, transdérmicamente, vaginalmente, en cremas, en composiciones lipídicas, vía un catéter, vía un lavado, vía infusión continua, vía infusión, vía inhalación, vía inyección, vía suministro local, o vía perfusión localizada.

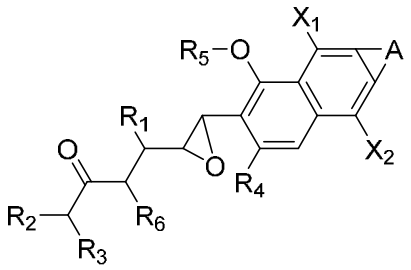
En otro aspecto más, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es cáncer. En algunas modalidades, el cáncer es un carcinoma, sarcoma,

linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma. En algunas modalidades, el cáncer es de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, testículo o tiroides. En algunas modalidades, el método comprende además un segundo agente o modalidad terapéutica. En algunas modalidades, el compuesto se administra una vez. En algunas modalidades, el compuesto se administra dos o más veces.

En aún otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la presente descripción. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana, una infección parasitaria, o una infección viral. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana en donde las bacterias son bacterias gram positivas. En otras modalidades, la enfermedad o trastorno es una infección bacteriana en donde la bacteria es una bacteria gram negativa. En algunas

modalidades, la enfermedad es una infección parasitaria. En algunas modalidades, la infección parasitaria causa malaria.

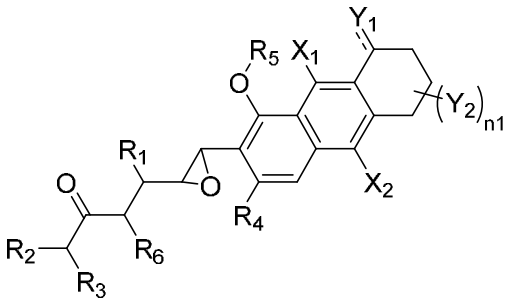
En todavía otro aspecto, la presente descripción proporciona métodos para preparar un compuesto que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

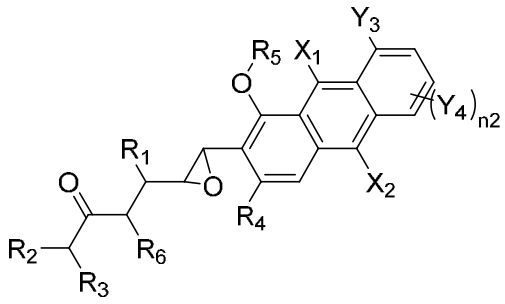
en donde: R_1 es amino, hidroxi o mercapto; o $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto; alquilo $_{(C\leq12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq12)}$, alquenilo $_{(C\leq12)}$, alquinilo $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$,cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, o $-OX_7$, en donde X_7 es un grupo protector hidroxi, $-SX_8$, en donde X_8 es un grupo protector tio, o $-NX_9X_{10}$, en donde ya sea X_9 o X_{10} es un grupo

protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_9 y X_{10} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq12)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{11}$, en donde X_{11} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{12}$, en donde X_{12} es un grupo protector tio, o $-NX_{13}X_{14}$, en donde ya sea X_{13} o X_{14} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{13} y X_{14} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; R_5 es hidrógeno o un grupo protector hidroxi; R_6 es hidrógeno o alquilideno $_{(C\leq12)}$, alquilo $_{(C\leq12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq12)}$, alquenilo $_{(C\leq12)}$, alquinilo $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos X_1 y X_2, son cada uno independientemente hidrogeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{15}$, en donde X_{15} es un grupo protector hidroxi; o X_{15} y R_5 se toman juntos y son un grupo divalente diol protector; y A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIa)

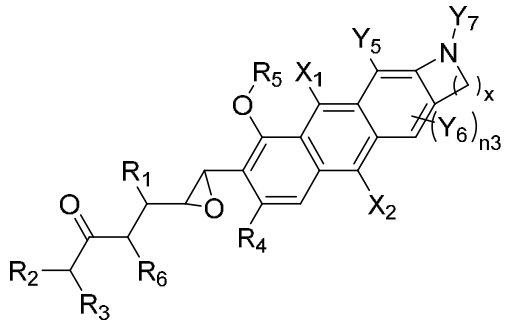
en donde: Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_{16}$, en donde X_{16} es un grupo protector hidroxi; con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_1 es oxo; Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_{17}$, en donde X_{17} es un grupo protector hidroxi; y n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIb)

en donde: Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_{18}$, en donde X_{18} es un grupo protector hidroxi; con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y

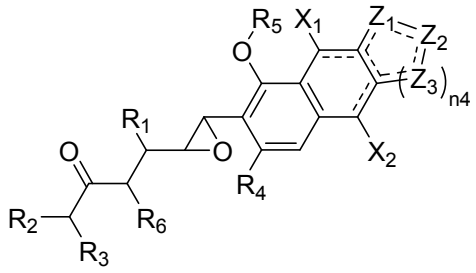
siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido forme parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{19}$, en donde X19 es un grupo protector hidroxi, $-SX_{20}$, en donde X_{20} es un grupo protector tio, o $-NX_{21}X_{22}$, en donde X_{21} o X_{22} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{21} y X_{22} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y n_2 es 0, 1, 2 o 3; o A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIc)

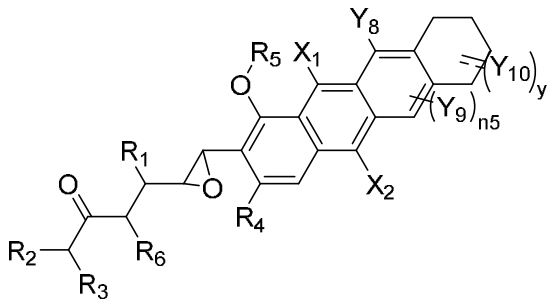
en donde: Y_5 es hidrógeno, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{23}$, en donde X_{23} es un grupo protector hidroxi; Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{24}$, en donde X_{24} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{25}$, en donde X_{25} es un grupo protector tio, o $-NX_{26}X_{27}$, en donde ya sea X_{26} o X_{27} es un grupo protector amina monovalente y el otro

es un hidrógeno o X_{26} y X_{27} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; n_3 es 0 o 1; y x es 1, 2, 3 o 4; o A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



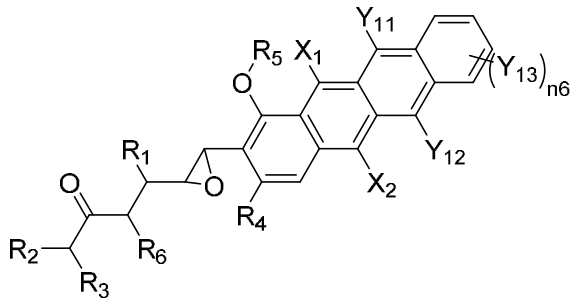
(IIId)

en donde: Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente de CR_7R_7', NR_8, O o S; R_7 y R_7' son cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido; alquilo $_{(C\leq6)}$, alcoxi $_{(C\leq6)}$, alquilamino $_{(C\leq6)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y R_8 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$; con la condición de que al menos uno de Z_1, Z_2 o Z_3 sea NR_7, O o S; n_4 es 1, 2, 3 o 4; o A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



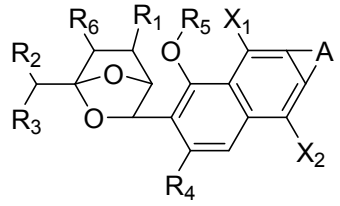
(IIIe)

en donde: Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{28}$, en donde X_{28} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{29}$, en donde X_{29} es un grupo protector tio, o $-NX_{30}X_{31}$, en donde X_{30} o X_{31} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{30} y X_{31} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alqulamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{32}$, en donde X_{32} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{33}$, en donde X_{33} es un grupo protector tio, o $-NX_{34}X_{35}$, en donde X_{34} o X_{35} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{34} y X_{35} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_{10} es oxo, entonces el átomo al que Y_{10} está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_{10} está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_{10} es oxo; n_5 es 0 o 1; e y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



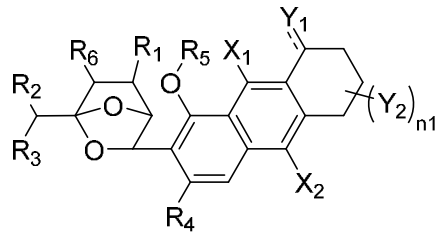
(IIIf)

en donde: Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{36}$, en donde X_{36} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{37}$, en donde X_{37} es un grupo protector tio, o $-NX_{38}X_{39}$, en donde ya sea X_{38} o X_{39} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{38} y X_{39} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{40}$, en donde X_{40} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{41}$, en donde X_{41} es un grupo protector tio, o $-NX_{42}X_{43}$, en donde ya sea X_{42} o X_{43} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{42} y X_{43} son tomados juntos y son un grupo protector amina divalente; Y n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4; con un ácido de Lewis en condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



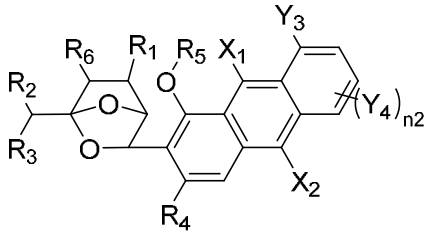
(III)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X_1, y X_2 son como se define anteriormente; A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



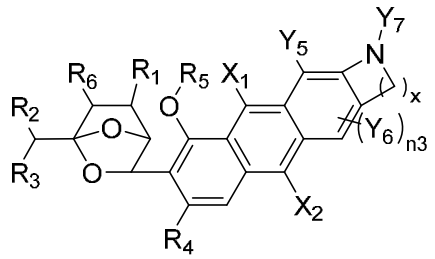
(IIIa)

en donde; Y_1, Y_2 y n_1 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



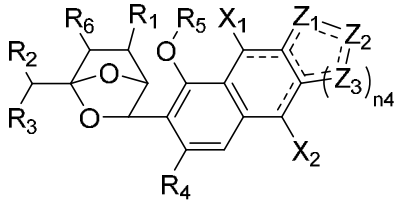
(IIIb)

en donde: Y_3, Y_4 y n_2 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



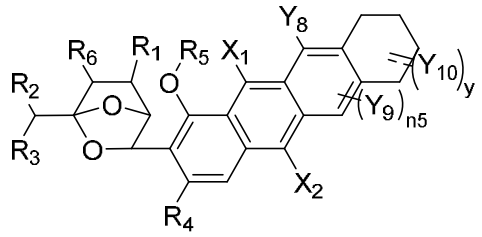
(IIIc)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define anteriormente; A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



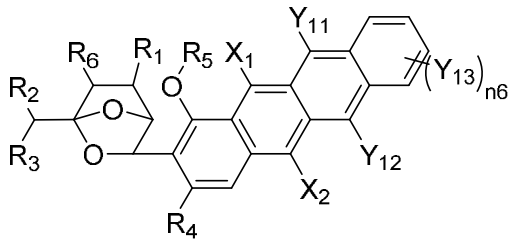
(IIId)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



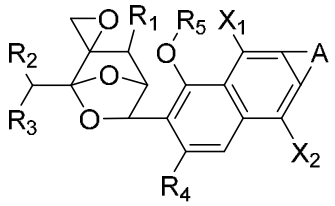
(IIIe), o

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se definen anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



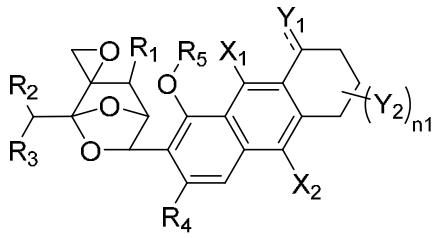
(IIIf)

en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente; o una sal del mismo. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es un metal de transición o un complejo de boro. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es un complejo de boro. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es eterato de trifluoruro de boro. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es un complejo de metal de transición. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es $SnCl_4$. En algunas modalidades, el método comprende además un solvente. En algunas modalidades, el solvente es cloroalcano $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, el solvente es diclorometano. En algunas modalidades, R_6 es alquilideno $_{(C\leq12)}$ o alquildieno sustituido $_{(C\leq12)}$. En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto con un agente epoxidante bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



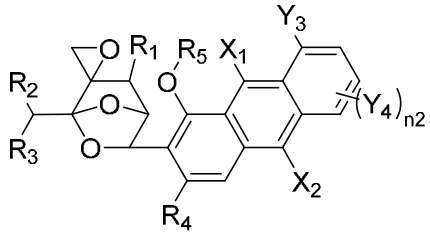
(IV)

en donde: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X_1, y X_2 son como se define anteriormente, A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



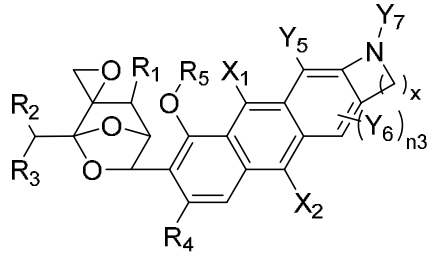
(IVa)

en donde: Y_1, Y_2 y n_1 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVb)

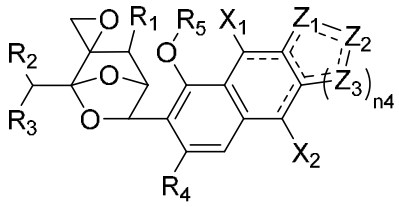
en donde: Y_3, Y_4 y n_2 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVc)

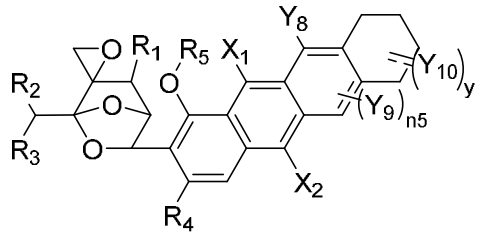
en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define

anteriormente; A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



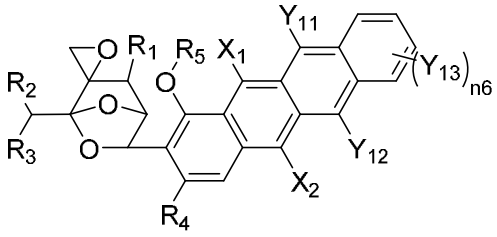
(IVd)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVe), o

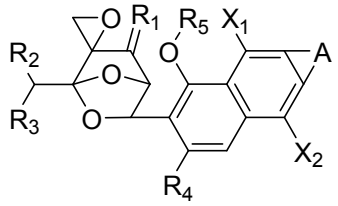
en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVf)

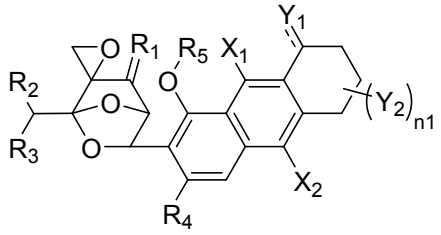
en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente. En algunas modalidades, el agente de epoxidación es tetraóxido de osmio con cloruro de tosilo y

una base. En algunas modalidades, el tetraóxido de osmio se añade al compuesto y después de un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, se añaden el cloruro de tosilo y la base. En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto con un agente oxidante bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



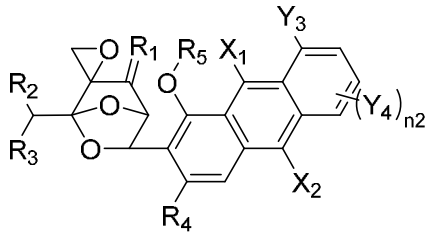
(V)

en donde: R_2, R_3, R_4, R_5, X_1, y X_2 son como se define anteriormente; R_1 es O, S o NH; y A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



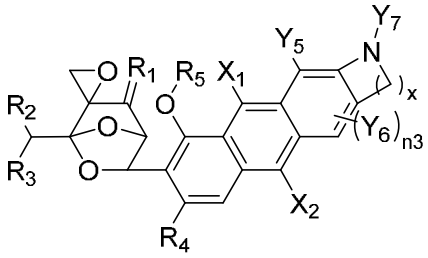
(Va)

en donde: Y_1, Y_2, y n_1 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



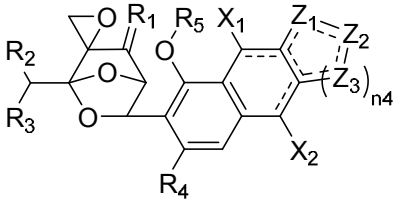
(Vb)

en donde: Y_3, Y_4, y n_2 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



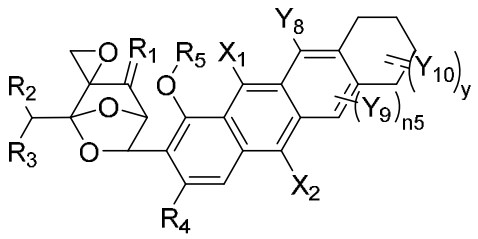
(Vc)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define anteriormente; A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



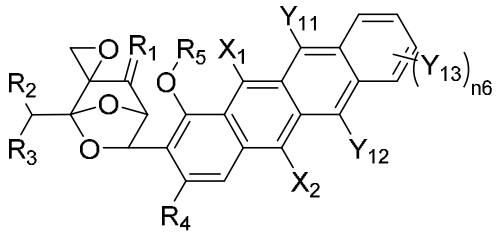
(Vd)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



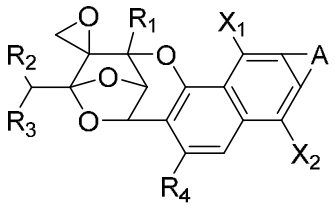
(Ve) o

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Vf)

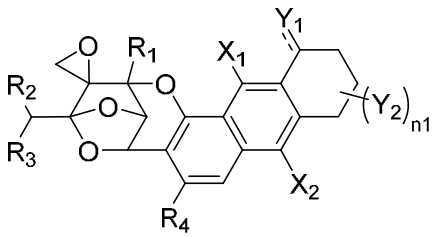
en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente; o una sal del mismo. En algunas modalidades, el agente oxidante es perrutenato de tetrapropilamonio y N-óxido de N-metilmorfolina. En algunas modalidades, el método comprende además hacer reaccionar el compuesto con una fuente de fluoruro bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



(I)

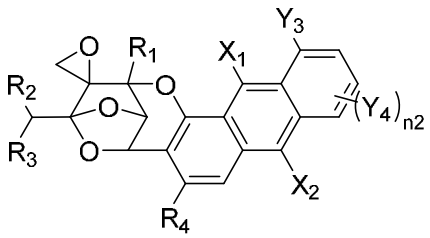
en donde: R_2, R_3, R_4, X_1, y X_2 son como se define anteriormente; R_1 es amino, hidroxi o mercapto; alcoxi $_{(C\leq 12)}$,

cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



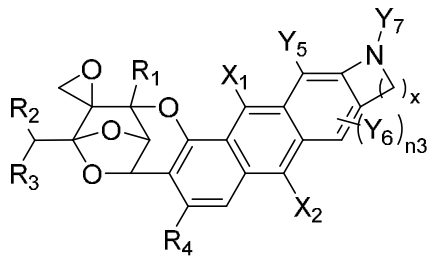
(Ia)

en donde: Y_1, Y_2 y n_1 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



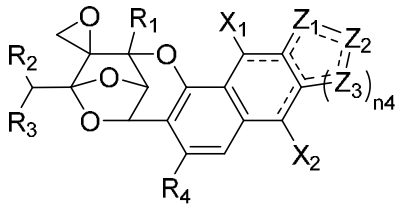
(Ib)

en donde: Y_3, Y_4 y n_2 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



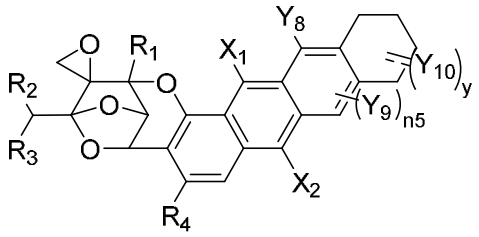
(Ic)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define anteriormente; A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



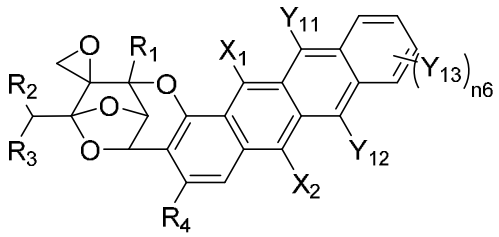
(Id)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se define anteriormente; A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(If)

en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente; o una sal del mismo. En algunas modalidades, la fuente de fluoruro es $Et_3N.3HF$. En algunas modalidades, el método comprende además una o más etapas de desprotección.

En otro aspecto, la presente descripción proporciona conjugados de la fórmula:

$$(A\text{-}L)_n\ X \quad (VI)$$

en donde: A es un compuesto descrito aquí; L es un enlace covalente o un enlazador; N es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; y X es un radical de direccionamiento celular.

En algunas modalidades, una o más etapas de la reacción comprenden además purificar la reacción en una etapa de purificación. En algunas modalidades, el método de purificación es cromatografía. En algunas modalidades, el método de purificación es cromatografía de columna o cromatografía líquida de alto rendimiento.

Se contempla que cualquier método o composición descrito aquí pueda implementarse con respecto a cualquier otro método o composición descritos aquí. Por ejemplo, un

aldehído sintetizado por un método puede usarse en la preparación de un compuesto final de acuerdo con un método diferente.

El uso de la palabra "un" o "una" cuando se usa junto con el término "que comprende" en las reivindicaciones y/o la especificación puede significar "uno", pero también es consistente con el significado de "uno o más, "al menos uno" y "uno o más de uno". La palabra "aproximadamente" significa más o menos el 5% del número indicado.

Otros objetos, características y ventajas de la presente descripción resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican modalidades específicas de la descripción, se dan a modo de ilustración solamente, puesto que varios cambios y modificaciones dentro de la esencia y alcance de la descripción se harán evidentes a aquellos en la técnica a partir de esta descripción detallada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Los siguientes dibujos forman parte de la presente especificación y se incluyen para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención se puede entender mejor haciendo referencia a uno o más de estos

dibujos en combinación con la descripción detallada.

Figura 1 - Estructuras moleculares de trioxacarcinas: DC-45-A2 (1), DC-45-A1 (2), A (3) y LL-D49194α1 (4).

Figura 2 - Análisis retrosintético de trioxacarcina DC-45-A2 (1). TBS = *terc*-butildimetilsililo, PMB = p-metoxibencilo, TMS = trimetilsililo, MOM = metoximetilo.

Figuras 3A-3C - Gráfica de luminiscencia en función de la concentración del compuesto para Trox4-Trox9 en el ensayo de citotoxicidad para (**figura 3A**) MES SA, (**figura 3B**) MES SA DX y (**figura 3C**) 293T.

Figuras 4A-4C - Gráfica de luminiscencia en función de la concentración del compuesto para Trox12-Trox16 en el ensayo de citotoxicidad para (**figura 4A**) MES SA, (**figura 4B**) MES SA DX, y (**figura 4C**) 293T.

DESCRIPCIÓN DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

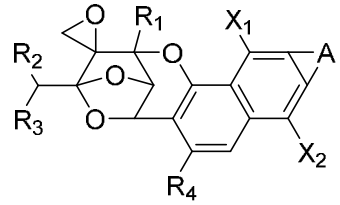
La presente descripción se refiere a una síntesis modular de trioxacarcina DC-45-A2 y al desarrollo de análogos de trioxacarcina. En algunos aspectos, la presente descripción proporciona análogos novedosos de trioxacarcina que pueden ser útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer. Sin pretender estar limitado por ninguna teoría, la trioxacarcina son

antibióticos antitumorales. En aún otro aspecto, la presente descripción se refiere a una síntesis modular que incorpora un reordenamiento macrocíclico que construye el dioxabiciclo[2.2.1]heptano. Estos y otros aspectos de la descripción se describen con mayor detalle a continuación.

I. Compuestos y formulaciones de los mismos

A. Compuestos

En un aspecto, la presente descripción proporciona compuestos de la fórmula:



(I)

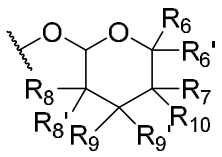
en donde R_1 es amino, hidroxi, o mercapto;

alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, aciloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 es un grupo de la fórmula: –O–alcanodiilo

$_{(C\leq 8)}$-alcoxi $_{(C\leq 12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida del mismo; o

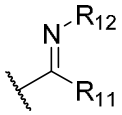
R_1 es un grupo de la fórmula:



en donde:

R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:



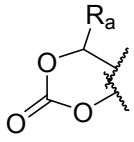
en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactive tiol, o

R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto

heterocíclico de la fórmula:



en donde:

R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto;

alquilo $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq 12)}$, alquenilo $_{(C\leq 12)}$, alquinilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq 12)}$, alqueniltio $_{(C\leq 12)}$, alquiniltio $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquenilamino $_{(C\leq 12)}$, alquinilamino $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 y R_3 son tomados juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq 8)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

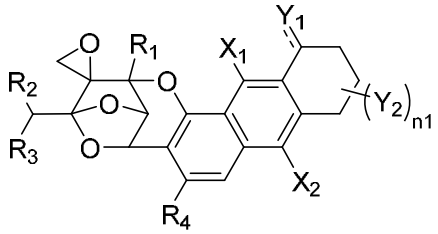
R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo $_{(C\leq 12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$;

X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, o

alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la

estructura:

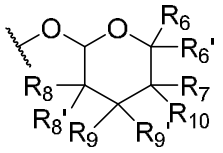


(1a)

en donde:

Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_1 es oxo;

Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi; o un grupo de la fórmula:

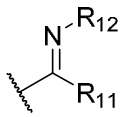


en donde:

R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi

$_{(C\leq12)}$, acilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq12)}$, o un grupo de la fórmula:

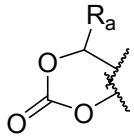


en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq12)}$- un grupo reactivo tiol; o

R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:

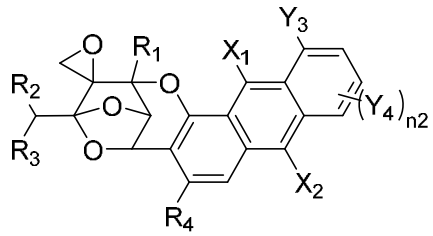


en donde:

R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq6)}$; y

n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ib)

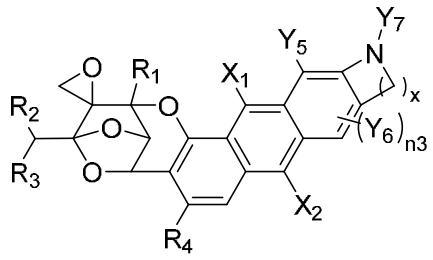
en donde:

Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo;

Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y

n_2 es 0, 1, 2 o 3; o

A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ic)

en donde:

Y_5 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo,

entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo;

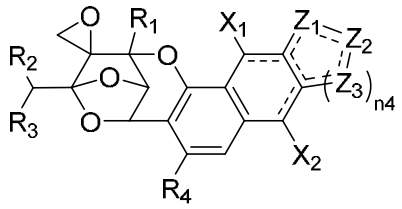
Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$;

n_3 es 0 o 1; y

x es 1, 2, 3 o 4; o

A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Id)

en donde:

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente entre CR_5R_5', NR_5'', O, o S;

R_5 y R_5' son cada uno independientemente hidrógeno,

amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido;

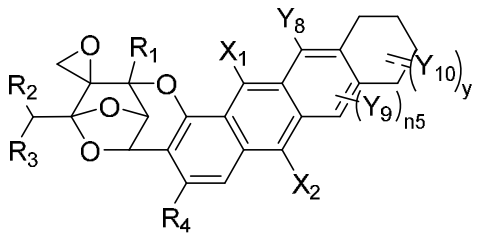
alquilo $_{(C\leq 6)}$, alcoxi $_{(C\leq 6)}$, alquilamino $_{(C\leq 6)}$, dialquilamino $_{(C\leq 12)}$, amido $_{(C\leq 6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_5" es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$;

con la condición de que al menos uno de Z_1, Z_2, o Z_3 sea NR_5'', O, o S;

n_4 es 1, 2, 3, o 4; o

A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde:

Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina

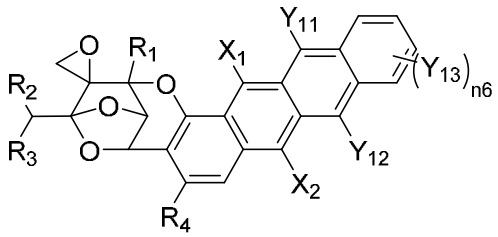
divalente;

Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo;

n_5 es 0 o 1; y

y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(If)

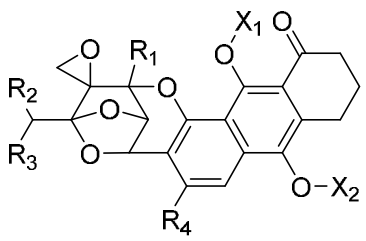
en donde Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino

sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

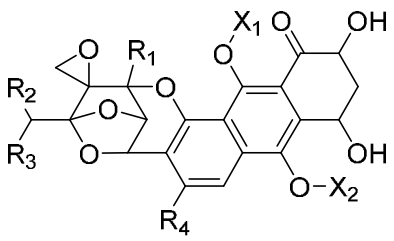
Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; y

n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4;

siempre que R_1 no sea hidroxi y ya sea R_2 o R_3 sea metoxi cuando A es un cicloalcanodiilo fusionado de la fórmula



o



o su sal farmacéuticamente aceptable.

Además, los compuestos proporcionados por la presente descripción se muestran, por ejemplo, en la breve descripción de la sección de la invención y en los ejemplos y reivindicaciones siguientes. Pueden hacerse utilizando los métodos descritos en la sección de Ejemplos. La trioxacarcina y sus derivados se pueden sintetizar de acuerdo con los métodos descritos, por ejemplo, en la sección de Ejemplos a continuación. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente utilizando los principios y técnicas de la química orgánica aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007), que se incorpora aquí como referencia.

La trioxacarcina y los derivados de la descripción pueden contener uno o más átomos de carbono o nitrógeno sustituidos asimétricamente, y pueden aislarse en forma ópticamente activa o racémica. De este modo, se pretende que todas las formas quirales, diastereoméricas, racémicas, epiméricas y todas las formas isoméricas geométricas de una fórmula química, a menos que se indique específicamente la estereoquímica o forma isómera específica. Los compuestos pueden presentarse como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, mezclas diastereoméricas y diastereómeros individuales. En algunas modalidades, se obtiene un único diastereómero. Los centros quirales de los

compuestos de la presente invención pueden tener la configuración S o R.

Las fórmulas químicas usadas para representar trioxacarcina y sus derivados de la presente descripción típicamente solo mostrarán uno de posiblemente varios tautómeros diferentes. Por ejemplo, se sabe que existen muchos tipos de grupos cetona en equilibrio con grupos enol correspondientes. De forma similar, existen muchos tipos de grupos imina en equilibrio con grupos enamina. Independientemente del tautómero que se represente para un compuesto dado, e independientemente de cuál sea el más prevalente, se pretenden todos los tautómeros de una fórmula química dada.

La trioxacarcina y sus derivados de la presente descripción también pueden tener la ventaja de que pueden ser más eficaces que ser menos tóxicos que actuar más que ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que ser más fácilmente absorbidos y/o tienen un mejor perfil farmacocinético (por ejemplo, mayor biodisponibilidad oral y/o menor aclaramiento) que, y/o tienen otras propiedades farmacológicas, físicas o químicas útiles sobre los compuestos conocidos en la técnica anterior, ya sea para uso en las indicaciones indicadas aquí o de otro modo.

Además, los átomos que componen trioxacarcina y sus derivados de la presente descripción pretenden incluir todas

las formas isotópicas de tales átomos. Los isótopos, tal como se usan aquí, incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio, e isótopos de carbono incluyen ^{13}C y ^{14}C.

La trioxacarcina y sus derivados de la presente descripción también pueden existir en forma de profármaco. Dado que se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos empleados en algunos métodos de la descripción pueden, si se desea, administrarse en forma de profármaco. Por lo tanto, la invención contempla profármacos de compuestos de la presente invención, así como métodos para administrar profármacos. Los profármacos de trioxacarcina y sus derivados empleados en la descripción pueden prepararse al modificar grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escindan, ya sea en manipulación de rutina o in vivo, al compuesto original. Por consiguiente, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos descritos aquí en los que un grupo hidroxi, amino o carboxi está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco se administra a un sujeto, escinda para formar un hidroxi, amino o ácido carboxílico, respectivamente.

Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier forma de sal de un compuesto proporcionado aquí no es crítico, siempre y cuando la sal, en conjunto, sea farmacológicamente aceptable. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (2002), que se incorpora aquí como referencia.

Los expertos en la técnica de la química orgánica apreciarán que muchos compuestos orgánicos pueden formar complejos con solventes en los que se hacen reaccionar o de los que se precipitan o cristalizan. Estos complejos se conocen como "solvatos". Por ejemplo, un complejo con agua se conoce como un "hidrato". Los solvatos de trioxacarcina y sus derivados proporcionados aquí están dentro del alcance de la invención. También será apreciado por los expertos en química orgánica que muchos compuestos orgánicos pueden existir en más de una forma cristalina. Por ejemplo, la forma cristalina puede variar de solvato a solvato. De este modo, todas las formas cristalinas de trioxacarcina y sus derivados o sus solvatos farmacéuticamente aceptables están dentro del alcance de la presente invención.

B. Formulaciones

En algunas modalidades de la presente descripción,

se incluyen los compuestos una formulación farmacéutica. Los materiales para uso en la preparación de microesferas y/o microcápsulas son, por ejemplo, polímeros biodegradables/bioerosionables tales como poligalactina, poli (isobutil cianoacrilato), poli(2-hidroxietil-L-glutamina) y poli(ácido láctico). Los portadores biocompatibles que pueden usarse cuando se formula una formulación parenteral de liberación controlada son carbohidratos (por ejemplo, dextranos), proteínas (por ejemplo, albúmina), lipoproteínas o anticuerpos. Los materiales para uso en implantes pueden ser no biodegradables (por ejemplo, polidimetilsiloxano) o biodegradables (por ejemplo, poli(caprolactona), poli(ácido láctico), poli(ácido glicólico) o poli(ortoésteres) o combinaciones de los mismos).

Las formulaciones para uso oral incluyen tabletas que contienen el ingrediente o ingredientes activos (por ejemplo, trioxacarcina y sus derivados) en una mezcla con excipientes no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Dichas formulaciones son conocidas por los expertos en la técnica. Los excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes o rellenos (por ejemplo, sacarosa, sorbitol, azúcar, manitol, celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de patata, carbonato de calcio, cloruro de sodio, lactosa, fosfato de calcio, sulfato de calcio o fosfato de sodio). agentes de granulación y desintegración (por ejemplo,

derivados de celulosa incluyendo celulosa microcristalina, almidones que incluyen almidón de papa, croscarmelosa sódica, alginatos o ácido algínico); agentes de unión (por ejemplo sacarosa, glucosa, sorbitol, acacia, ácido algínico, alginato de sodio, gelatina, almidón, almidón pregelatinizado, celulosa microcristalina, silicato de magnesio y aluminio, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, o polietilenglicol), y agentes lubricantes, deslizantes, y antiadhesivos (por ejemplo, estearato de magnesio, estearato de zinc, ácido esteárico, sílices, aceites vegetales hidrogenados o talco). Otros excipientes farmacéuticamente aceptables pueden ser colorantes, agentes aromatizantes, plastificantes, humectantes, agentes reguladores de pH y lo similar.

Las tabletas pueden estar sin recubrimiento o pueden recubrirse por técnicas conocidas, opcionalmente para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, de este modo, proporcionar una acción sostenida durante un período más largo de tiempo. El recubrimiento puede estar adaptado para liberar el fármaco activo en un patrón predeterminado (por ejemplo, para conseguir una formulación de liberación controlada) o puede adaptarse para no liberar el fármaco activo hasta después del paso del estómago (recubrimiento entérico). El recubrimiento

puede ser un recubrimiento de azúcar, un recubrimiento de película (por ejemplo, a base de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, metil hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, copolímeros de acrilato, polietilenglicoles y/o polivinilpirrolidona), o un recubrimiento entérico (por ejemplo, a base de copolímero de ácido metacrílico, acetato ftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo, laca y/o etilcelulosa). Además, se puede emplear un material de retardo de tiempo, tal como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo.

II. Infecciones bacterianas

En algunos aspectos de la presente descripción, los compuestos descritos aquí pueden usarse para tratar una infección bacteriana. Mientras que los seres humanos contienen numerosas bacterias diferentes en y dentro de sus cuerpos, un desequilibrio en los niveles bacterianos o la introducción de bacterias patógenas pueden causar una infección bacteriana sintomática. Las bacterias patógenas causan una variedad de enfermedades diferentes que incluyen pero no se limitan a numerosas enfermedades transmitidas por los alimentos, fiebre tifoidea, tuberculosis, neumonía, sífilis y lepra.

Adicionalmente, diferentes bacterias tienen un amplio intervalo de interacciones con el cuerpo y esas interacciones pueden modular la capacidad de las bacterias para causar una infección. Por ejemplo, las bacterias pueden ser condicionalmente patógenas de tal manera que sólo causan una infección bajo condiciones específicas. Por ejemplo, las bacterias *Staphylococcus* y *Streptococcus* existen en el bioma bacteriano humano normal, pero estas bacterias cuando se les permite colonizar otras partes del cuerpo causando una infección de la piel, neumonía o sepsis. Otras bacterias se conocen como patógenos oportunistas y sólo causan enfermedades en un paciente con un sistema inmunológico debilitado u otra enfermedad o trastorno.

Las bacterias también pueden ser patógenos intracelulares que pueden crecer y reproducirse dentro de las células del organismo hospedero. Dichas bacterias se pueden dividir en dos categorías principales como parásitos intracelulares obligados o parásitos intracelulares facultativos. Los parásitos intracelulares obligatorios requieren la célula hospedera para reproducirse e incluir tales bacterias como, pero no se limita a, *Chlamydophila, Rickettsia* y *Ehrlichia* que se sabe que causan neumonía, infecciones del tracto urinario, tifus y fiebre manchada de las Montañas Rocosas. Los parásitos intracelulares facultativos pueden reproducirse ya sea intracelular o

extracelular. Algunos ejemplos no limitativos de parásitos intracelulares facultativos incluyen *Salmonella, Listeria, Legionella, Mycobacterium* y *Brucella* que se sabe que causan intoxicación alimentaria, fiebre tifoidea, sepsis, meningitis, enfermedad de Legionelosis, tuberculosis, lepra y brucelosis.

Finalmente, las infecciones bacterianas podrían ser dirigidas a un lugar específico en o sobre el cuerpo. Por ejemplo, las bacterias pueden ser inofensivas si sólo están expuestas a los órganos específicos, pero cuando entra en contacto con un órgano o tejido específico, las bacterias pueden comenzar a replicarse y causar una infección bacteriana.

A. Bacterias Gram-Positivas

En algunos aspectos de la presente descripción, los compuestos descritos aquí pueden usarse para tratar una infección bacteriana por una bacteria Gram-positiva. Las bacterias Gram-positivas contienen una gruesa capa de peptidoglicano dentro de la pared celular que impide que las bacterias liberen la mancha cuando se tiñen con violeta cristal. Sin estar limitado por la teoría, las bacterias Gram-positivas son a menudo más susceptibles a los antibióticos. Generalmente, las bacterias Gram-positivas, además de la capa gruesa de peptidoglicano, comprenden

también una monocapa lipídica y contienen ácidos teicoicos que reaccionan con los lípidos para formar ácidos lipoteicoicos que pueden actuar como un agente quelante. Adicionalmente, en bacterias Gram-positivas, la capa de peptidoglicano es la superficie externa de las bacterias. Se sabe que muchas bacterias Gram-positivas causan enfermedades incluyendo, pero no se limitan a, *Streptococcus, Straphylococcus, Corynebacterium, Enterococcus, Listeria, Bacillus, Clostridium, Rathybacter, Leifsonia* y *Clavibacter*.

B. Bacterias Gram-negativas

En algunos aspectos de la presente descripción, los compuestos descritos aquí pueden usarse para tratar una infección bacteriana por una bacteria Gram-negativa. Las bacterias Gram-negativas no retienen la mancha de cristal violeta después del lavado con alcohol. Las bacterias Gram-negativas, por el contrario, tienen una fina capa de peptidoglicano con una membrana externa de lipopolisacáridos y fosfolípidos, así como un espacio entre el peptidoglicano y la membrana celular externa llamada espacio periplásmico. Las bacterias Gram-negativas generalmente no tienen ácidos teicoicos o ácidos lipoteicoicos en su recubrimiento exterior. Generalmente, las bacterias Gram-negativas también liberan algunas endotoxinas y contienen priones que actúan como unidades de transporte molecular para compuestos

específicos. La mayoría de las bacterias son Gram-negativas. Algunos ejemplos no limitantes de bacterias Gram-negativas incluyen *Bordetella, Borrelia, Burcelia, Campylobacteria, Escherichia, Francisella, Haemophilus, Helicobacter, Legionella, Leptospira, Neisseria, Pseudomonas, Rickettsia, Salmonella, Shigella, Treponema, Vibrio* y *Yersinia*.

C. Bacterias Gram-Indeterminadas

En algunos aspectos de la presente descripción, los compuestos descritos aquí pueden usarse para tratar una infección bacteriana por una bacteria Gram-indeterminada. Las bacterias Gram-indeterminadas no manchan o manchan parcialmente cuando se exponen al cristal violeta. Sin estar limitado por la teoría, una bacteria Gram-indeterminada puede exhibir algunas de las propiedades de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Un ejemplo no limitativo de una bacteria Gram-indeterminada incluye *micobacterium tuberculosis* o *mycobacterium leprae*.

III. Enfermedades hiperproliferativas

A. Cáncer y otras enfermedades hiperproliferativas

Mientras que las enfermedades hiperproliferativas pueden estar asociadas con cualquier enfermedad que causa que una célula comience a reproducirse de manera incontrolable,

el ejemplo prototípico es el cáncer. Uno de los elementos clave del cáncer es que el ciclo apoptótico normal de la célula se interrumpe y, por lo tanto, los agentes que interrumpen el crecimiento de las células son importantes como agentes terapéuticos para tratar estas enfermedades. En esta descripción, la trioxacarcina y sus derivados pueden usarse para conducir a recuentos de células disminuidos y, como tales, pueden usarse potencialmente para tratar una variedad de tipos de líneas de cáncer. En algunos aspectos, se anticipa que la trioxacarcina y sus derivados de la presente descripción se pueden usar para tratar virtualmente cualquier malignidad.

Las células cancerosas que pueden tratarse con los compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, células de la vejiga, sangre, hueso, médula ósea, cerebro, mama, colon, esófago, gastrointestino, goma, cabeza, riñón, hígado, pulmón, nasofaringe, cuello, ovario, próstata, piel, estómago, páncreas, testículo, lengua, cuello uterino o útero. Además, el cáncer puede ser específicamente del tipo histológico siguiente, aunque no se limita a éstos: neoplasia, maligna; carcinoma; carcinoma indiferenciado; carcinoma de células gigantes y fusiformes; carcinoma de células pequeñas; carcinoma papilar; carcinoma de células escamosas; carcinoma linfoepitelial; carcinoma de células basales; carcinoma pilomatriz; carcinoma de células de

transición; carcinoma papilar de células transicionales; adenocarcinoma; gastrinoma maligno; colangiocarcinoma; carcinoma hepatocelular; carcinoma hepatocelular combinado y colangiocarcinoma; adenocarcinoma trabecular; carcinoma adenoide quístico; adenocarcinoma en pólipo adenomatoso; adenocarcinoma, poliposis familiar coli; carcinoma sólido; tumor carcinoide, maligno; adenocarcinoma ramificado-alveolar; adenocarcinoma papilar; carcinoma de cromophobe; carcinoma acidófilo; adenocarcinoma oxifílico; carcinoma basófilo; adenocarcinoma de células claras; carcinoma de células granulares; adenocarcinoma folicular; adenocarcinoma papilar y folicular; carcinoma esclerosante no encapsulante; carcinoma cortical adrenal; carcinoma de endometrio; carcinoma del apéndice de la piel; adenocarcinoma apocrino; adenocarcinoma sebáceo; adenocarcinoma cerúmico; carcinoma mucoepidermoide; cistadenocarcinoma; cistadenocarcinoma papilar; cistadenocarcinoma seroso papilar; cistadenocarcinoma mucinoso; adenocarcinoma mucinoso; carcinoma de células de anillo de sello; carcinoma de conducto infiltrante; carcinoma medular; carcinoma lobular; carcinoma inflamatorio; Enfermedad de Paget, mamaria; carcinoma de células acinares; carcinoma adenosínamo; adenocarcinoma con metaplasia escamosa; timoma, maligno; tumor estromal ovárico, maligno; tecoma, maligno; tumor de la célula granulosa, maligno; androblastoma, maligno; carcinoma

de células de sertoli; tumor de células de leydig, maligno; tumor de células lipídicas, maligno; paraganglioma, maligno; paraganglioma extra-mamario, maligno; feocromocitoma; glomangiosarcoma; melanoma maligno; melanoma amelanótico; melanoma de extensión superficial; melanoma maligno en el nevo pigmentado gigante; melanoma de células epitelióides; Nevus azul, maligno; sarcoma; fibrosarcoma; histiocitoma fibroso, maligno; mirosarcoma; liposarcoma; leiomiosarcoma; rabdomiosarcoma; rabdomiosarcoma embrionario; rabdomiosarcoma alveolar; sarcoma estromal; tumor mixto, maligno; tumor mixto de Mulleriana; nefroblastoma; hepatoblastoma; carcinosarcoma; mesenquimoma maligno; tumor de Brenner, maligno; tumor de Phyllodes, maligno; sarcoma sinovial; mesotelioma, maligno; disgerminoma; carcinoma embrionario; teratoma, maligno; struma ovarii, maligno; coriocarcinoma; mesonefroma, maligno; hemangiosarcoma; hemangioendotelioma, maligno; sarcoma de Kaposi; hemangiopericitoma maligno; linfangiosarcoma; osteosarcoma; osteosarcoma juxtacortical; condrosarcoma; condroblastoma maligno; condrosarcoma mesenquimal; tumor de hueso de células gigantes; sarcoma de Ewing; tumor odontogénico, maligno; odontosarcoma ameloblástico; ameloblastoma, maligno; fibrosarcoma ameloblástico; pinealoma, maligno; cordoma; glioma, maligno; ependimoma; astrocitoma; astrocitoma protoplasmático; astrocitoma fibrilar; astroblastoma; glioblastoma; oligodendroglioma;

oligodendroblastoma; neuroectodérmico primitivo; sarcoma cerebeloso; ganglioneuroblastoma; neuroblastoma; retinoblastoma; tumor neurogénico olfativo; meningioma, maligno; neurofibrosarcoma; neurilemoma maligno; tumor de células granulares, maligno; linfoma maligno; enfermedad de Hodgkin; paragranuloma; linfoma maligno, linfocito pequeño; linfoma maligno, célula grande, difusa; linfoma maligno, folicular; micosis fungoide; otros linfomas no Hodgkin especificados; histiocitosis maligna; mieloma múltiple; sarcoma de mastocitos; enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado; leucemia; leucemia linfoide; leucemia de células plasmáticas; eritroleucemia; leucemia de células de linfosarcoma; leucemia mieloide; leucemia basofílica; leucemia eosinofílica; leucemia monocítica; leucemia de mastocitos; leucemia megacarioblástica; sarcoma mieloide; y leucemia de células pilosas. En ciertos aspectos, el tumor puede comprender un osteosarcoma, angiosarcoma, rabdosarcoma, leiomiosarcoma, sarcoma de Ewing, glioblastoma, neuroblastoma o leucemia.

IV. Radicales de direccionamiento celular

En algunos aspectos, la presente descripción proporciona compuestos conjugados directamente o por medio de enlazadores a un radical de direccionamiento celular. En algunas modalidades, la conjugación del compuesto a un

radical de direccionamiento celular aumenta la eficacia del compuesto en el tratamiento de una enfermedad o trastorno. Los radicales de direccionamiento celular de acuerdo con las modalidades pueden ser, por ejemplo, un anticuerpo, un factor de crecimiento, una hormona, un péptido, un aptámero, una molécula pequeña tal como una hormona, un agente de formación de imágenes, o un cofactor, o una citoquina. Por ejemplo, un radical de direccionamiento celular de acuerdo con las modalidades puede unirse a una célula de cáncer de hígado tal como una célula Hep3B. Se ha demostrado que el antígeno gp240 se expresa en una variedad de melanomas pero no en tejidos normales. Por lo tanto, en algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden usarse en conjugados con un anticuerpo para un antígeno específico que se expresa por una célula cancerosa pero no en tejidos normales.

En ciertas modalidades adicionales, se prevé que los radicales de direccionamiento de células cancerosas se unan a múltiples tipos de células cancerosas. Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal 8H9 y los anticuerpos de cadena única derivados de los mismos se unen a una glicoproteína que se expresa en cánceres de mama, sarcomas y neuroblastomas (Onda *et al.*, 2004). Otro ejemplo son los agentes de direccionamiento de células descritos en la Publicación de Patente de E.U.A. No. 2004/005647 y en Winthrop *et al.* (2003)

que se unen a MUC-1, un antígeno que se expresa en una variedad de tipos de cáncer. Por lo tanto, se entenderá que en ciertas modalidades, los constructos de direccionamiento de células de acuerdo con las modalidades pueden estar dirigidas contra una pluralidad de tipos de cáncer o tumor.

Adicionalmente, ciertas moléculas de superficie celular están altamente expresadas en células tumorales, incluyendo receptores hormonales tales como el receptor de gonadotropina coriónica humana y el receptor de hormona liberadora de gonadotropina (Nechushtan *et al*., 1997). Por lo tanto, las hormonas correspondientes pueden usarse como los radicales de direccionamiento específicos de células en la terapia del cáncer. Adicionalmente, el radical de direccionamiento celular que puede usarse incluye un cofactor, un azúcar, una molécula de fármaco, un agente de formación de imágenes o un colorante fluorescente. Se sabe que muchas células cancerosas sobreexpresan los receptores de folato y por lo tanto pueden usarse ácido fólico u otros derivados de folato como conjugados para desencadenar interacciones específicas de células entre los conjugados de la presente descripción y una célula (Campbell *et al*., 1991; Weitman, *et al*., 1992).

Puesto que se ha identificado un gran número de receptores de la superficie celular en células hematopoyéticas de varios linajes, ligandos o anticuerpos

específicos para estos receptores se pueden usar como radicales de direccionamiento específicos de células. La IL-2 también puede usarse como un radical de direccionamiento específico de células en una proteína quimérica dirigida a células IL-2R+. Alternativamente, pueden usarse otras moléculas tales como B7-1, B7-2 y CD40 para dirigirse específicamente a células T activadas (The Leucocyte Antigen Facts Book, 1993, Barclay *et al*. (eds.), Academic Press). Además, las células B expresan el receptor CD19, CD40 e IL-4 y pueden ser dirigidas por radicales que se unen a estos receptores, tales como el ligando CD40, IL-4, IL-5, IL-6 y CD28. La eliminación de células inmunes tales como células T y células B es particularmente útil en el tratamiento de tumores linfoides.

Otras citoquinas que pueden usarse para dirigirse a subconjuntos de células específicas incluyen las interleucinas (IL-1 a IL-15), factor estimulante de colonias de granulocitos, factor estimulante de colonias de macrófagos, factor estimulante de colonias de granulocito-macrófagos, factor inhibidor de leucemia, factor de necrosis tumoral, factor de crecimiento transformante, el factor de crecimiento epidérmico, los factores de crecimiento tipo insulina y/o el factor de crecimiento de fibroblastos (Thompson (ed.), 1994, The Cytokine Handbook, Academic Press, San Diego). En algunos aspectos, el polipéptido de

direccionamiento es una citoquina que se une al receptor Fn14, tal como TWEAK (véase, por ejemplo, Winkles, 2008, Zhou *et al.*, 2011 y Burkly *et al.*, 2007, incorporado aquí como referencia).

Un experto en la técnica reconoce que hay una variedad de citocinas conocidas, incluyendo hematopoyetinas (haces de cuatro hélices) (tales como EPO (eritropoyetina), IL-2 (factor de crecimiento de células T), IL-3 (CSF multicolonia) IL-4 (BCGF-1, BSF-1), IL-5 (BCGF-2), IL-6 IL-4 (IFN-β2, BSF-2, BCDF), IL-7, IL-8, IL-9, IL-11, IL-13 (P600), G-CSF, IL-15 (factor de crecimiento de células T), GM-CSF (factor de estimulación de colonias de granulocitos macrófagos), OSM (OM, oncostatina M) y LIF (factor inhibidor de leucemia)); interferones (tales como IFN-γ, IFN-α e IFN-β); superfamilia de inmunoglobina (tal como B7.1 (CD80), y B7.2 (B70, CD86)); familia de TNF (tal como TNF-α (caquetina), TNF-β (linfotoxina, LT, LT-α), LT-β, ligando CD40 (CD40L), ligando Fas (FasL), ligando CD27 (CD27L), ligando CD30 (CD30L) y 4-1BBL)); y aquellos no asignados a una familia particular (tal como TGF-β, IL-1α, IL1β, IL-1 RA, IL-10 (inhibidor de la síntesis de citoquina F), IL-12 (factor estimulador de las células NK), MIF, IL-16, IL-17 (mCTLA-8), y/o IL-18 (IGIF, factor inductor de interferón-γ)). Además, la porción Fc de la cadena pesada de un anticuerpo puede usarse

para dirigir células que expresan el receptor Fc, tales como el uso de la porción Fc de un anticuerpo IgE a los mastocitos y basófilos objetivo.

Además, en algunos aspectos, el radical de direccionamiento celular puede ser una secuencia peptídica o un péptido cíclico. Ejemplos, de péptidos dirigidos a células y tejidos que pueden utilizarse de acuerdo con las modalidades se proporcionan, por ejemplo, en la Patente de E.U.A. No. 6,232,287; 6,528,481; 7,452,964; 7,671,010; 7,781,565; 8,507,445; y 8,450,278, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia.

Así, en algunas modalidades, los radicales de direccionamiento de células son anticuerpos o avímeros. Los anticuerpos y avímeros pueden ser generados contra prácticamente cualquier marcador de superficie celular, proporcionando así un método para dirigir el suministro de GrB a prácticamente cualquier población celular de interés. Los métodos para generar anticuerpos que pueden usarse como radicales de direccionamiento celular se detallan a continuación. Los métodos para generar avímeros que se unen a un marcador de superficie celular se detallan en las Publicaciones de Patentes de Estados Unidos Nos. 2006/0234299 y 2006/0223114, incorporadas cada una a la presente como referencia.

V. Terapias

A. Formulaciones farmacéuticas y rutas de administración

Cuando se contemplan aplicaciones clínicas, será necesario preparar composiciones farmacéuticas en una forma apropiada para la aplicación pretendida. En algunas modalidades, se contempla tal formulación con los compuestos de la presente descripción. Generalmente, esto implicará la preparación de composiciones que están esencialmente libres de pirógenos, así como otras impurezas que podrían ser dañinas para los seres humanos o animales.

En general se deseará emplear sales y reguladores de pH apropiados para que los vectores de suministro sean estables y permitan la captación por las células objetivo. También se emplearán reguladores de pH cuando se introducen células recombinantes en un paciente. Las composiciones acuosas de la presente invención comprenden una cantidad efectiva del vector a las células, disueltas o dispersadas en un portador o medio acuoso farmacéuticamente aceptable. Tales composiciones también se denominan inóculos. La frase "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refiere a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas u otras reacciones adversas

cuando se administran a un animal o un ser humano. Tal como se utiliza aquí, "portador farmacéuticamente aceptable incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con los vectores o células de la presente invención, se contempla su uso en composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

Las composiciones activas de la presente invención pueden incluir preparaciones farmacéuticas clásicas. La administración de estas composiciones de acuerdo con la presente invención será a través de cualquier ruta común siempre y cuando el tejido objetivo esté disponible vía esa ruta. Dichas rutas incluyen ruta oral, nasal, bucal, rectal, vaginal o tópica. Alternativamente, la administración puede ser por inyección ortotópica, intradérmica, subcutánea, intramuscular, intratumoral, intraperitoneal o intravenosa. Dichas composiciones se administrarían normalmente como composiciones farmacéuticamente aceptables, descritas anteriormente.

Los compuestos activos también se pueden

administrar por vía parenteral o intraperitoneal. Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua adecuadamente mezclada con un agente tensoactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilenglicoles líquidos y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones normales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una facilidad de inyección. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de

la dispersión y mediante el uso de agentes tensioactivos. La prevención de la acción de microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes retardadores de la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y secado por congelación que proporcionan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución filtrada previamente esterilizada del mismo.

Como se utiliza aquí, “portador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

Para la administración oral, la trioxacarcina y sus derivados de la presente descripción pueden incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de enjuagues bucales y dentífricos no ingeribles. Se puede preparar un enjuague bucal que incorpore el ingrediente activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado, tal como una solución de borato de sodio (Solución Dobell). Alternativamente, el ingrediente activo puede incorporarse en un lavado antiséptico que contiene borato de sodio, glicerina y bicarbonato de potasio. El ingrediente activo también se puede dispersar en dentífricos, incluyendo: geles, pastas, polvos y suspensiones. El ingrediente activo puede añadirse en una cantidad terapéuticamente efectiva a un dentífrico en pasta que puede incluir agua, aglutinantes, abrasivos,

agentes saborizantes, agentes espumantes, y humectantes.

Las composiciones de la presente descripción pueden formularse en una forma neutra o de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o dichos ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico, y similares. Las sales formadas con los grupos carboxilo libres también pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y dichas bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína y similares.

Tras la formulación, las soluciones se administrarán de una manera compatible con la formulación de dosificación y en una cantidad tal que sea terapéuticamente efectiva. Las formulaciones se administran fácilmente en una variedad de formas de dosificación tales como soluciones inyectables, cápsulas de liberación de fármacos y similares. Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe ser adecuadamente regulada de pH si es necesario y el diluyente líquido se hace primero isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e

intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles que se pueden emplear serán conocidos por los expertos en la técnica en vista de la presente descripción. Por ejemplo, se puede disolver una dosis en 1 ml de solución isotónica de NaCl y se añade a 1000 ml de fluido de hipodermocisis o se inyecta en el sitio de infusión propuesto (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15ª edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580). Alguna variación en la dosificación necesariamente ocurrirá dependiendo de la condición del sujeto que se esté tratando. En cualquier caso, la persona responsable de la administración determinará la dosis apropiada para cada sujeto. Además, para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requerido por las normas de la Oficina de FDA de biológicos.

B. Métodos de tratamiento

En particular, las composiciones que pueden usarse en el tratamiento de infecciones microbianas y cáncer en un sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) se describen aquí. Las composiciones descritas anteriormente se administran preferiblemente a un mamífero (por ejemplo, roedores, humanos, primates no humanos, caninos, bovinos, ovinos, equinos, felinos, etc.) en una cantidad efectiva, es decir,

una cantidad capaz de producir un resultado deseable en un sujeto tratado (por ejemplo, causando apoptosis de células cancerosas o matando células bacterianas). La toxicidad y la eficacia terapéutica de las composiciones utilizadas en los métodos de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos estándar. Como es bien conocido en las técnicas médicas y veterinarias, la dosificación para cualquier animal depende de muchos factores, incluyendo el tamaño del sujeto, el área superficial corporal, el peso corporal, la edad, la composición particular a administrar, el tiempo y la rura de administración, la salud general, los síntomas clínicos de la infección o cáncer y otros fármacos que se administran simultáneamente. Una composición como la descrita aquí se administra típicamente a una dosificación que inhibe el crecimiento o proliferación de una célula bacteriana, inhibe el crecimiento de un biopelícula, o induce la muerte de células cancerosas (por ejemplo, induce la apoptosis de una célula cancerosa), como se ensaya mediante la identificación de una reducción de los parámetros hematológicos (recuento sanguíneo completo-CBC), o crecimiento o proliferación de células cancerígenas. En algunas modalidades, las cantidades de los derivados de trioxacarcina utilizados para inhibir el crecimiento bacteriano o inducir la apoptosis de las células cancerosas se calculan de aproximadamente 0.01 mg a aproximadamente

10,000 mg/día. En algunas modalidades, la cantidad es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1,000 mg/día. En algunas modalidades, estas dosificaciones pueden reducirse o aumentarse basándose en los factores biológicos de un paciente particular tales como una disgregación metabólica aumentada o disminuida del fármaco o una absorción disminuida por el tracto digestivo si se administra por vía oral. Adicionalmente, los nuevos derivados de trioxacarcina pueden ser más eficaces y, por lo tanto, se requiere una dosis menor para conseguir un efecto similar. Dicha dosis se administra típicamente una vez al día durante algunas semanas o hasta que se ha conseguido una reducción suficiente en las células cancerosas.

Los métodos terapéuticos de la invención (que incluyen tratamiento profiláctico) en general incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de las composiciones descritas aquí a un sujeto que lo necesite, incluyendo un mamífero, particularmente un humano. Dicho tratamiento se administrará adecuadamente a sujetos, particularmente humanos, que sufran, tienen, son susceptibles o están en riesgo de una enfermedad, trastorno o síntoma de los mismos. La determinación de los sujetos "en riesgo" puede realizarse mediante cualquier determinación objetiva o subjetiva mediante una prueba diagnóstica u opinión de un sujeto o proveedor de atención médica (por ejemplo, prueba

genética, marcador de enzima o proteína, marcador (como se define aquí), historia familiar, y lo similar).

En una modalidad, la invención proporciona un método para monitorear el progreso del tratamiento. El método incluye la etapa de determinar un nivel de cambios en parámetros hematológicos y/o análisis de células madre de cáncer (CSC) con proteínas de superficie celular como marcadores de diagnóstico (que pueden incluir, por ejemplo, pero no se limitan CD34, CD38, CD90, y CD117) o una medida de diagnóstico (por ejemplo, un análisis, ensayo) en un sujeto que sufre o es susceptible a un trastorno o síntomas asociados con cáncer (por ejemplo, leucemia) en los que se ha administrado al sujeto una cantidad terapéutica de una composición como se describe aquí. El nivel de marcador determinado en el método puede compararse con niveles conocidos de marcador en controles normales sanos o en otros pacientes afectados para establecer el estado de enfermedad del sujeto. En modalidades preferidas, se determina un segundo nivel de marcador en el sujeto en un momento posterior a la determinación del primer nivel, y se comparan los dos niveles para monitorizar el curso de la enfermedad o la eficacia de la terapia. En ciertas modalidades preferidas, se determina un nivel de marcador de pre-tratamiento en el sujeto antes de comenzar el tratamiento de acuerdo con los métodos descritos aquí; este nivel de marcador de pre-

tratamiento puede entonces compararse con el nivel de marcador en el sujeto después del inicio del tratamiento, para determinar la eficacia del tratamiento.

C. Terapias combinadas

Se prevé que los derivados de trioxacarcina descritos aquí pueden usarse en terapias de combinación con un agente antimicrobiano adicional tal como un antibiótico o un compuesto que mitigue uno o más de los efectos secundarios experimentados por el paciente.

Además, es muy común en el campo de la terapia del cáncer combinar las modalidades terapéuticas. La siguiente es una discusión general de terapias que pueden usarse conjuntamente con las terapias de la presente descripción.

Para tratar cánceres que utilizan los métodos y composiciones de la presente descripción, generalmente se pondría en contacto una célula tumoral o un sujeto con un compuesto y al menos otra terapia. Estas terapias se proporcionarán en una cantidad combinada efectiva para conseguir una reducción en uno o más parámetros de la enfermedad. Este proceso puede implicar el contacto de las células/sujetos con ambos agentes/terapias al mismo tiempo, por ejemplo, utilizando una composición única o una formulación farmacológica que incluye ambos agentes, o poniendo en contacto la célula/sujeto con dos composiciones o

formulaciones distintas, al mismo tiempo, en donde una composición incluye el compuesto y la otra incluye el otro agente.

Alternativamente, los derivados de trioxacarcina de la presente descripción pueden preceder o seguir al otro tratamiento mediante intervalos que van desde minutos a semanas. Generalmente se aseguraría de que un período de tiempo significativo no expirara entre el tiempo de cada suministro, de modo que las terapias todavía podrían ejercer un efecto ventajosamente combinado sobre la célula/sujeto. En tales casos, se contempla que se pondría en contacto con la célula con ambas modalidades dentro de aproximadamente 12-24 horas entre sí, dentro de aproximadamente 6-12 horas entre sí, o con un tiempo de retardo de sólo aproximadamente 12 horas. En algunas situaciones, puede ser deseable extender el período de tiempo para el tratamiento de manera significativa; sin embargo, cuando transcurren varios días (2, 3, 4, 5, 6 o 7) a varias semanas (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8) entre las administraciones respectivas.

También es concebible que se desee más de una administración del compuesto o de la otra terapia. Pueden emplearse diversas combinaciones, en las que un compuesto de la presente descripción es "A", y la otra terapia es "B", como se ejemplifica a continuación:

A/B/AB/A/BB/B/AA/A/BB/A/AA/B/BB/B/B/AB/B/A/B

A/A/B/BA/B/A/BA/B/B/AB/B/A/AB/A/B/AB/A/A/BB/B/B/A

A/A/A/BB/A/A/AA/B/A/AA/A/B/AA/B/B/BB/A/B/BB/B/A/B

Los agentes o factores adecuados para usar en una terapia combinada con agentes de acuerdo con la presente descripción contra una enfermedad infecciosa incluyen antibióticos tales como penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, macrólidos, aminoglucósidos, quinolonas (incluidas las fluoroquinolonas), sulfonamidas y tetraciclinas. Otras combinaciones se contemplan. La siguiente es una discusión general de terapias antibióticas, antivirales y cancerígenas que pueden usarse en combinación con los compuestos de la presente descripción.

1. Antibióticos

El término "antibióticos" son fármacos que pueden usarse para tratar una infección bacteriana ya sea inhibiendo el crecimiento de bacterias o matando bacterias. Sin estar limitado por la teoría, se cree que los antibióticos se pueden clasificar en dos clases principales: agentes bactericidas que matan bacterias o agentes bacteriostáticos que ralentizan o previenen el crecimiento de bacterias.

El primer antibiótico comercialmente disponible fue liberado en los años 30. Desde entonces, muchos antibióticos diferentes han sido desarrollados y ampliamente prescritos. En 2010, en promedio, 4 de cada 5 estadounidenses reciben

antibióticos anualmente. Dada la prevalencia de antibióticos, las bacterias han comenzado a desarrollar resistencia a antibióticos y mecanismos antibióticos específicos. Sin estar limitado por la teoría, el uso de antibióticos en combinación con otro antibiótico puede modular la resistencia y mejorar la eficacia de uno o ambos agentes.

En algunas modalidades, los antibióticos pueden caer en una amplia gama de clases. En algunas modalidades, los compuestos de la presente descripción pueden usarse conjuntamente con otro antibiótico. En algunas modalidades, los compuestos pueden usarse conjuntamente con un antibiótico de espectro estrecho que se dirige a un tipo específico de bacterias. En algunos ejemplos no limitantes de antibióticos bactericidas se incluyen penicilina, cefalosporina, polimixina, rifamicina, lipiarmicina, quinolonas y sulfonamidas. En algunos ejemplos no limitantes de antibióticos bacteriostáticos se incluyen macrólidos, lincosamidas o tetraciclinas. En algunas modalidades, el antibiótico es un aminoglucósido tal como canamicina y estreptomicina, una ansamicina tal como rifaximina y geldanamicina, un carbacefema tal como loracarbef, un carbapenem tal como ertapenem, imipenem, una cefalosporina tal como cefalexina, cefixima, cefepima y ceftobiprol, un glucopéptido tal como vancomicina o teicoplanina, una lincosamida tal como lincomicina y clindamicina, un

lipopéptido tal como daptomicina, un macrólido tal como claritromicina, espiramicina, azitromicina y telitromicina, un monobactam tal como aztreonam, un nitrofurano tal como furazolidona y nitrofurantoína, unas oxazolidononas tales como linezolid, penicilina tal como amoxicilina, azlocilina, flucloxacilina y penicilina G, un polipéptido antibiótico tal como bacitracina, polimixina B y colistina, una quinolona tal como ciprofloxacina, levofloxacina y gatifloxacina, una sulfonamida tal como sulfadiazina de plata, mefenida, sulfadimetoxina o sulfasalazina, o una tetraciclina tal como demeclociclina, doxiciclina, minoclina, oxitetraciclina o tetraciclina. En algunas modalidades, los compuestos podrían combinarse con un fármaco que actúa contra micobacterias tales como cicloserina, capreomicina, etionamida, rifampicina, rifabutina, rifapentina y estreptomicina. Otros antibióticos que se contemplan para terapias de combinación pueden incluir arsfenamina, cloranfenicol, fosfomicina, ácido fusídico, metronidazol, mupirocina, platensimicina, quinupristina, dalfopristina, tiamfenicol, tigeciclina, tinidazol o trimetoprim.

2. Quimioterapia

El término "quimioterapia" se refiere al uso de fármacos para tratar el cáncer. Un "agente quimioterapéutico" se utiliza para connotar un compuesto o composición que se administra en el tratamiento del cáncer. Estos agentes o fármacos se clasifican por su modo de actividad dentro de una célula, por ejemplo, si y en qué etapa afectan al ciclo celular. Alternativamente, se puede caracterizar un agente basándose en su capacidad para reticular directamente ADN, intercalar en ADN, o para inducir aberraciones cromosómicas y mitóticas afectando a la síntesis de ácido nucleico. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos caen en las siguientes categorías: agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos antitumorales, inhibidores mitóticos y nitrosoureas.

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida; alquil sulfonatos tales como busulfán, improsulfán y piposulfán; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas que incluyen altretamina, trietilenomelamina, trietilenfosforamida, trietilenoteofosforamida y trimetilolomelamina; acetogeninas (especialmente bullatacina y bullatacinona); una camptotecina (que incluye el topotecán análogo sintético); briostatina; Callistatina; CC-1065

(incluyendo sus análogos sintéticos de adozelesina, carzelesina y bizelesina); criptoficinas (particularmente criptoficina 1 y criptoficina 8); dolastatina; duocarmicina (incluyendo los análogos sintéticos, KW-2189 y CB1-TM1); eleuterobina; pancratistatina; un sarcodictiin; espongistatina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloramina, melfalán, novembicina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina y ranimnustina; antibióticos tales como los antibióticos enediina (por ejemplo, calicheamicina, especialmente calicheamicina gammall y calicheamicina omegaI1, dinemicina, incluyendo la uncialamicina de dinemicina A y sus derivados, bifosfonatos, tal como el clodronato, una esperamicina, así como cromóforo de la neocarzinostatina y cromóforos antibióticos de enediina de cromoproteína relacionada, aclacinomisinas, actinomicina, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorrubicina (incluyendo morfolino-doxorubicina, cianomorfolino-doxorrubicina, 2-pirrolino-doxorrubicina y deoxidoxorrubicina), epirubicina, esorubicina, idarubicina,

marcellomicina, mitomicinas tales como mitomicina C, ácido micofenólico, nogalarnicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; anti-metabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluurina, enocitabina, floxuridina; andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitiostanol, mepitiostano, testolactona; anti-adrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecimiento de ácido fólico tal como ácido folínico; aceglatona; glicósido de aldofosfamida; ácido aminolevulínico; eniluracilo; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziquona; elformitina; acetato de eliptinio; una epotilona; etoglúcido; nitrato de galio; hidroxiurea; lentinan; lonidainina; maitansinoidas tales como maitansina y ansamitocinas; mitoguazona; mitoxantrona; mopidanmol; nitraerina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; losoxantrona; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazina; complejo polisacárido PSK); razoxano; rizoxina; sizofiran;

espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2''-triclorotrietilamina; tricotecenos (especialmente toxina T-2, verracurina A, roridina A y anguidina); uretano; vindesina; dacarbazina; mannomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxoides, por ejemplo, paclitaxel y docetaxel; clorambucil; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; complejos de coordinación de platino tales como cisplatino, oxaliplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; novantrona; tenipósido; edatrexato; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; irinotecan (por ejemplo, CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilhornitina (DMFO); retinoides tales como ácido retinoico; capecitabina; cisplatino (CDDP), carboplatino, procarbazina, mecloretamina, ciclofosfamida, camptotecina, ifosfamida, melfalan, clorambucilo, busulfano, nitrosurea, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, plicomicina, mitomicina, etopósido (VP16), tamoxifeno, raloxifeno, agentes de unión del receptor de estrógeno, taxol, paclitaxel, docetaxel, gemcitabien, navelbina, inhibidores de farnesil-proteína tansferasa, transplatino, 5-fluorouracilo, vincristina, vinblastina y metotrexato y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los

anteriores.

3. Radioterapia

La radioterapia, también llamada terapia de radiación, es el tratamiento del cáncer y otras enfermedades con radiación ionizante. La radiación ionizante deposita energía que daña o destruye las células en el área que se está tratando dañando su material genético, haciendo imposible que estas células continúen creciendo. Aunque la radiación daña tanto a las células cancerosas como a las células normales, estas últimas son capaces de repararse y funcionar correctamente.

La terapia de radiación usada de acuerdo con la presente invención puede incluir, pero no está limitada a, el uso de rayos γ, rayos X, y/o el suministro dirigida de radioisótopos a células tumorales. También se contemplan otras formas de factores dañinos del ADN tales como microondas y radiación UV. Es muy probable que todos estos factores induzcan una amplia gama de daños en el ADN, en los precursores del ADN, en la replicación y reparación del ADN, y en el montaje y mantenimiento de los cromosomas. Los intervalos de dosificación para los rayos X van desde dosis diarias de 50 a 200 roentgens durante períodos prolongados de tiempo (3 a 4 semanas), hasta dosis únicas de 2000 a 6000 roentgens. Los intervalos de dosificación de los

radioisótopos varían ampliamente, y dependen de la vida media del isótopo, la intensidad y el tipo de radiación emitida y la captación por las células neoplásicas.

La radioterapia puede comprender el uso de anticuerpos radiomarcados para suministrar dosis de radiación directamente al sitio del cáncer (radioinmunoterapia). Los anticuerpos son proteínas muy específicas que son fabricadas por el organismo en respuesta a la presencia de antígenos (sustancias reconocidas como extrañas por el sistema inmunológico). Algunas células tumorales contienen antígenos específicos que desencadenan la producción de anticuerpos específicos de tumores. Se pueden producir grandes cantidades de estos anticuerpos en el laboratorio y unirse a sustancias radiactivas (un proceso conocido como radioetiquetado). Una vez que se inyectan en el cuerpo, los anticuerpos buscan activamente las células cancerosas, que son destruidas por la acción de la radiación que mata las células (citotóxicas). Este enfoque puede minimizar el riesgo de daño por radiación a las células sanas.

La radioterapia conformal utiliza la misma máquina de radioterapia, un acelerador lineal, como el tratamiento de radioterapia normal, pero los bloques de metal se colocan en la trayectoria del haz de rayos X para alterar su forma para que coincida con la del cáncer. Esto asegura que se administre una dosis de radiación más alta al tumor. Las

células circundantes sanas y las estructuras cercanas reciben una dosis más baja de la radiación, así que la posibilidad de efectos secundarios se reduce. Se ha desarrollado un dispositivo denominado colimador multi-hoja que puede utilizarse como alternativa a los bloques metálicos. El colimador multi-hoja consiste en una serie de hojas metálicas que se fijan al acelerador lineal. Cada capa puede ser ajustada para que los haces de radioterapia puedan ser conformados en el área de tratamiento sin la necesidad de bloques de metal. El posicionamiento preciso de la máquina de radioterapia es muy importante para el tratamiento de radioterapia conforme y puede utilizarse una máquina de escaneo especial para comprobar la posición de los órganos internos al comienzo de cada tratamiento.

La radioterapia modulada de intensidad de alta resolución también utiliza un colimador multi-hoja. Durante este tratamiento, las capas del colimador multi-hoja se mueven mientras se administra el tratamiento. Es probable que este método logre una conformación aún más precisa de los haces de tratamiento y permita que la dosis de radioterapia sea constante en toda el área de tratamiento.

Aunque los estudios de investigación han demostrado que la radioterapia conformada y la radioterapia de intensidad modulada pueden reducir los efectos secundarios del tratamiento de radioterapia, es posible que la

configuración del área de tratamiento con tanta precisión podría detener las células cancerosas microscópicas justo fuera del área de tratamiento que se destruye. Esto significa que el riesgo de que el cáncer vuelva en el futuro puede ser mayor con estas técnicas especializadas de radioterapia.

Los científicos también están buscando maneras de aumentar la eficacia de la terapia de radiación. Se están estudiando dos tipos de fármacos en investigación para determinar su efecto sobre las células sometidas a radiación. Los radiosensibilizadores hacen que las células tumorales tengan más probabilidades de ser dañadas, y los radioprotectores protegen los tejidos normales de los efectos de la radiación. La hipertermia, el uso del calor, también está siendo estudiada por su efectividad en la sensibilización de los tejidos a la radiación.

4. Inmunoterapia

En el contexto del tratamiento del cáncer, los inmunoterapéuticos, en general, se basan en el uso de células efectoras inmunes y moléculas para dirigir y destruir las células cancerosas. Trastuzumab (Herceptin™) es un ejemplo. El efector inmune puede ser, por ejemplo, un anticuerpo específico para algún marcador en la superficie de una célula tumoral. El anticuerpo solo puede servir como un efector de terapia o puede reclutar otras células para afectar realmente

a la muerte celular. El anticuerpo también puede conjugarse con un fármaco o toxina (quimioterapéutico, radionúclido, cadena A de ricina, toxina del cólera, toxina de la tos ferina, etc.) y servir únicamente como un agente de direccionamiento. Alternativamente, el efector puede ser un linfocito portador de una molécula superficial que interactúa, directa o indirectamente, con un objetivo de células tumorales. Varias células efectoras incluyen células T citotóxicas y células NK. La combinación de modalidades terapéuticas, es decir, la actividad citotóxica directa y la inhibición o reducción de ErbB2 proporcionaría un beneficio terapéutico en el tratamiento de cánceres que sobreexpresan ErbB2.

En un aspecto de la inmunoterapia, la célula tumoral debe llevar algún marcador que sea susceptible de direccionamiento, es decir, no esté presente en la mayoría de otras células. Existen muchos marcadores tumorales y cualquiera de estos puede ser adecuado para dirigir en el contexto de la presente invención. Los marcadores tumorales comunes incluyen antígeno carcinoembrionario, antígeno prostático específico, antígeno asociado a tumor urinario, antígeno fetal, tirosinasa (p97), gp68, TAG-72, HMFG, Sialil Lewis Antigen, MucA, MucB, PLAP, receptor de estrógenos, receptor de laminina, erb B y p155. Un aspecto alternativo de la inmunoterapia es combinar los efectos anticancerígenos con

los efectos inmunoestimuladores. También existen moléculas inmunitarias que incluyen: citoquinas tales como IL-2, IL-4, IL-12, GM-CSF, γ-IFN, quimiocinas tales como MIP-1, MCP-1, IL-8 y factores de crecimiento tales como FLT3 Ligando. La combinación de moléculas inmunoestimulantes, ya sea como proteínas o utilizando el suministro de genes en combinación con un supresor de tumores, se ha demostrado que mejora los efectos antitumorales (Ju et al., 2000). Además, se pueden usar anticuerpos contra cualquiera de estos compuestos para dirigirse a los agentes anticancerígenos discutidos aquí.

Ejemplos de inmunoterapias actualmente en investigación o en uso son adyuvantes inmunitarios, por ejemplo, *Mycobacterium bovis, Plasmodium falciparum*, dinitroclorobenceno y compuestos aromáticos (Patentes US 5,801,005 y 5,739,169, Hui y Hashimoto, 1998, Christodoulides *et al*., 1998), terapia con citoquinas, por ejemplo interferones α, β y γ; IL-1, GM-CSF y TNF (Bukowski et al., 1998, Hellstrand et al., 1998), terapias de genes, por ejemplo, TNF, IL-1, IL-2, p53 (Qin *et al*., 1998, Austin-Ward and Villaseca, 1998, Patentes US 5,830,880 y 5,846,945) y anticuerpos monoclonales, por ejemplo, anti-ganglιósido GM2, anti-HER-2, anti-p185 (Pietras *et al*., 1998; Hanibuchi *et al*., 1998, Patente US 5,824,311). Se contempla que se pueden emplear una o más terapias contra el cáncer con las terapias de silenciamiento génico descritas aquí.

En la inmunoterapia activa, se administra un péptido, polipéptido o proteína antigénicos, o una composición de células tumorales autólogas o alogénicas o "vacuna", generalmente con un adyuvante bacteriano distinto (Ravindranath and Morton, 1991; Morton *et al.*, 1992; Mitchell *et al.*, 1990; Mitchell *et al.*, 1993).

En la inmunoterapia adoptiva, los linfocitos circulantes del paciente o los linfocitos infiltrados por el tumor se aíslan *in vitro*, se activan mediante linfocinas tales como IL-2 o se transducen con genes para la necrosis tumoral y se vuelven a administrar (Rosenberg *et al.*, 1988; 1989).

5. Cirugía

Aproximadamente el 60% de las personas con cáncer se someterá a cirugía de algún tipo, que incluye cirugía preventiva, diagnóstica o estadística, curativa y paliativa. La cirugía curativa es un tratamiento contra el cáncer que puede usarse conjuntamente con otras terapias, tales como el tratamiento de la presente invención, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, terapia génica, inmunoterapia y/o terapias alternativas.

La cirugía curativa incluye la resección en la cual todo o parte del tejido canceroso es removido, extirpado y/o destruido físicamente. La resección tumoral se refiere a la

eliminación física de al menos parte de un tumor. Además de la resección del tumor, el tratamiento por cirugía incluye cirugía láser, criocirugía, electrocirugía y cirugía controlada microscópicamente (cirugía de Mohs). Se contempla además que la presente invención se puede usar junto con la eliminación de cánceres superficiales, precancers, o cantidades incidentales de tejido normal.

Tras la escisión de parte o de todas las células, tejidos o tumores cancerosos, puede formarse una cavidad en el cuerpo. El tratamiento puede lograrse mediante perfusión, inyección directa o aplicación local del área con una terapia adicional contra el cáncer. Dicho tratamiento puede repetirse, por ejemplo, cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, o cada 1, 2, 3, 4 y 5 semanas o cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12 meses. Estos tratamientos pueden ser de dosificaciones variables también.

En algunas modalidades particulares, después de la eliminación del tumor, se cree que un tratamiento adyuvante con un compuesto de la presente descripción es particularmente eficaz en la reducción del reoccuración del tumor. Adicionalmente, los compuestos de la presente descripción también pueden usarse en un entorno neoadyuvante.

6. Otros agentes

Se contempla que se pueden usar otros agentes con la presente invención. Estos agentes adicionales incluyen agentes inmunomoduladores, agentes que afectan la sobreregulación de receptores de superficie celular y uniones GAP, agentes citostáticos y de diferenciación, inhibidores de la adhesión celular, agentes que aumentan la sensibilidad de las células hiperproliferativas a inductores apoptóticos u otros agentes biológicos. Los agentes inmunomoduladores incluyen factor de necrosis tumoral; interferón alfa, beta y gamma; IL-2 y otras citoquinas; F42K y otros análogos de citoquinas; o MIP-1, MIP-1β, MCP-1, RANTES y otras quimiocinas. Se contempla además que la sobreregulación de los receptores de la superficie celular o sus ligandos tales como el ligando Fas/Fas, DR4 o DR5/TRAIL (ligando Apo-2) potenciaría las capacidades inductoras apoptóticas de la presente invención estableciendo un efecto autocrino o paracrino en células hiperproliferativas. El aumento de la señalización intercelular al elevar el número de uniones GAP aumentaría los efectos anti-hiperproliferativos sobre la población de células hiperproliferativas vecinas. En otras modalidades, se pueden usar agentes citostáticos o de diferenciación en combinación con la presente invención para mejorar la eficacia antihiperproliferativa de los tratamientos. Se contemplan inhibidores de la adhesión

celular para mejorar la eficacia de la presente invención. Ejemplos de inhibidores de adhesión celular son los inhibidores de la quinasa de adhesión focal (FAKs) y Lovastatina. Se contempla además que se pueden usar otros agentes que aumenten la sensibilidad de una célula hiperproliferativa a la apoptosis, tales como el anticuerpo c225, en combinación con la presente invención para mejorar la eficacia del tratamiento.

Ha habido muchos avances en la terapia de cáncer después de la introducción de fármacos quimioterapéuticos citotóxicos. Sin embargo, una de las consecuencias de la quimioterapia es el desarrollo/adquisición de fenotipos resistentes a los fármacos y el desarrollo de resistencia a múltiples fármacos. El desarrollo de resistencia a los fármacos sigue siendo un obstáculo importante en el tratamiento de tales tumores y, por lo tanto, existe una necesidad evidente de enfoques alternativos tales como la terapia génica.

Otra forma de terapia para uso en combinación con quimioterapia, radioterapia o terapia biológica incluye hipertermia, que es un procedimiento en el que el tejido del paciente se expone a altas temperaturas (hasta 106˚F). Los dispositivos de calentamiento externos o internos pueden estar implicados en la aplicación de hipertermia local, regional o de todo el cuerpo. La hipertermia local implica la

aplicación de calor a un área pequeña, tal como un tumor. El calor puede ser generado externamente con ondas de alta frecuencia dirigidas a un tumor desde un dispositivo fuera del cuerpo. El calor interno puede implicar una sonda estéril, incluyendo alambres finos calentados o tubos huecos llenos de agua caliente, antenas de microondas implantadas o electrodos de radiofrecuencia.

El órgano de un paciente o un miembro se calienta para la terapia regional, que se logra utilizando dispositivos que producen alta energía, como los imanes. Alternativamente, parte de la sangre del paciente puede ser retirada y calentada antes de ser perfundida en un área que será calentada internamente. El calentamiento de todo el cuerpo también se puede implementar en los casos en que el cáncer se ha diseminado por todo el cuerpo. Pueden utilizarse mantas de agua caliente, cera caliente, bobinas inductivas y cámaras térmicas para este fin.

El experto en la técnica está dirigido a "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15ª Edición, capítulo 33, en particular páginas 624-652. Cierta variación en la dosificación necesariamente ocurrirá dependiendo de la condición del sujeto que se esté tratando. En cualquier caso, la persona responsable de la administración determinará la dosis apropiada para cada sujeto. Además, para la administración humana, las preparaciones deben cumplir con

los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza según lo requerido por las normas biológicas de la oficina de FDA.

También debe señalarse que cualquiera de las terapias anteriores puede resultar útil por sí mismas en el tratamiento del cáncer.

VI. Métodos sintéticos

En algunos aspectos, los compuestos de esta invención se pueden sintetizar usando los métodos de la química orgánica como se describe en esta solicitud. Estos métodos pueden modificarse y optimizarse adicionalmente utilizando los principios y técnicas de la química orgánica aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (2007), que se incorpora aquí como referencia.

A. Escalabilidad del proceso

Los métodos sintéticos descritos aquí pueden modificarse y optimizarse adicionalmente para una producción preparativa, piloto o de gran escala, ya sea por lotes de continuos, utilizando los principios y técnicas de la química del proceso aplicados por un experto en la técnica. Tales principios y técnicas se enseñan, por ejemplo, en *Practical*

Process Research & Development (2000), que se incorpora aquí como referencia. El método sintético descrito aquí puede utilizarse para producir cantidades de escala preparativa de trioxacarcina y derivados de la misma.

B. Definiciones químicas

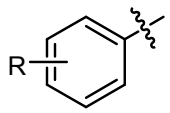
Cuando se utiliza en el contexto de un grupo químico: "hidrógeno" significa -H; "hidroxi" significa -OH; "oxo" significa =O; "carbonilo" significa -C(=O)-; "carboxi" significa -C(=O)OH (también escrito como -COOH o $-CO_2H$); "halo" significa independientemente -F, -Cl, -Br o -I; "amino" significa $-NH_2$; "hidroxiamino" significa -NHOH; "nitro" significa $-NO_2$; imino significa =NH; "ciano" significa -CN; "isocianato" significa -N=C=O; "azido" significa $-N_3$; en un contexto monovalente, "fosfato" significa $-OP(O)(OH)_2$ o una forma desprotonada del mismo; en un contexto divalente, "fosfato" significa -OP(O)(OH)O- o una forma desprotonada del mismo; "mercapto" significa -SH; y "tio" significa =S; "sulfato" significa $-SO_3H$, "sulfamido" significa $-S(O)_2NH_2$, "sulfonilo" significa $-S(O)_2-$; y "sulfinilo" significa -S(O)-.

En el contexto de las fórmulas químicas, el símbolo "-" significa un solo enlace, "=" significa un doble enlace, y "≡" significa triple enlace. El símbolo "- - -" representa un enlace opcional, que si está presente es simple o doble. El símbolo "" representa un enlace simple o un enlace

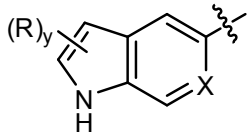
doble. Así, por ejemplo, la fórmula  incluye  ,  ,  ,  y  . Y se entiende que ninguno de tales átomos de anillo forma parte de más de un doble enlace. Además, se observa que el símbolo de enlace covalente "-", al conectar uno o dos átomos estereogénicos, no indica ninguna estereoquímica preferida. En su lugar, cubre todos los estereoisómeros así como mezclas de los mismos. El símbolo "", cuando se dibuja perpendicularmente a través de un enlace (por ejemplo,  para metilo) indica un punto de unión del grupo. Se observa que el punto de unión típicamente sólo se identifica de esta manera para grupos más grandes con el fin de ayudar al lector a identificar inequívocamente un punto de unión. El símbolo "  " significa un enlace simple en el que el grupo fijado al extremo grueso del borde está "fuera de la página." El símbolo "  " significa un enlace simple en el que el grupo unido al extremo grueso de la cuña es "en la página". El símbolo "  " significa un enlace simple donde la geometría alrededor de un doble enlace (por ejemplo, E o Z) no está definida. Ambas opciones, así como las combinaciones de las mismas están por tanto destinadas. Cualquier valencia indefinida en un átomo de una estructura mostrada en esta solicitud representa implícitamente un átomo de hidrógeno unido a ese átomo. Un punto en negrita sobre un

átomo de carbono indica que el hidrógeno unido a ese carbono está orientado fuera del plano del papel.

Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillos, por ejemplo, en la fórmula:



entonces R puede reemplazar cualquier átomo de hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo, incluyendo un hidrógeno representado, implícito o expresamente definido, siempre que se forme una estructura estable. Cuando un grupo "R" se representa como un "grupo flotante" en un sistema de anillo fusionado, como por ejemplo en la fórmula:



entonces R puede reemplazar cualquier hidrógeno unido a cualquiera de los átomos del anillo de cualquiera de los anillos fusionados a menos que se especifique lo contrario. Los hidrógenos reemplazables incluyen hidrógenos representados (por ejemplo, el hidrógeno unido al nitrógeno en la fórmula anterior), hidrógenos implicados (por ejemplo, un hidrógeno de la fórmula anterior que no se muestra, pero se entiende que está presente), hidrógenos expresamente definidos e hidrógenos opcionales, cuya presencia depende de

la identidad de un átomo del anillo (por ejemplo, un hidrógeno unido al grupo X, cuando X es igual a -CH-), siempre que se forme una estructura estable. En el ejemplo representado, R puede residir en el anillo de 5 o 6 miembros del sistema de anillo fusionado. En la fórmula anterior, la letra de subíndice "y" inmediatamente siguiente al grupo "R" entre paréntesis, representa una variable numérica. A menos que se especifique lo contrario, esta variable puede ser 0, 1, 2, o cualquier entero mayor que 2, limitado solamente por el número máximo de átomos de hidrógeno reemplazables del sistema de anillo o anillo.

Para los grupos y clases a continuación, los siguientes subíndices entre paréntesis definen además el grupo/clase como sigue: "(Cn)" define el número exacto (n) de átomos de carbono en el grupo/clase. "(C≤n)" define el número máximo (n) de átomos de carbono que pueden estar en el grupo/clase, con el número mínimo tan pequeño como sea posible para el grupo en cuestión, por ejemplo, se entiende que el número mínimo de átomos de carbono en el grupo "alquenilo$_{(C\leq 8)}$" o la clase "alqueno$_{(C\leq 8)}$" es dos. Por ejemplo, alcoxi $_{(c\leq 10)}$ designa los grupos alcoxi que tienen de 1 a 10 átomos de carbono. (Cn-n') define tanto el número mínimo (n) como el número máximo (n') de átomos de carbono del grupo. De forma similar, "alquilo $_{(C-10)}$" designa aquellos grupos alquilo que tienen de 2 a 10 átomos de carbono.

El término "saturado" tal como se usa aquí significa que el compuesto o grupo así modificado no tiene doble enlace carbono-carbono y no hay enlaces triples carbono-carbono, excepto como se indica a continuación. En el caso de versiones sustituidas de grupos saturados, pueden estar presentes uno o más enlaces dobles de oxígeno de carbono o bien un doble enlace de nitrógeno de carbono. Y cuando tal enlace está presente, entonces los dobles enlaces carbono-carbono que puede ocurrir como parte de tautomerismo de ceto-enol o tautomerismo de imina/enamina no están excluidos.

El término "alifático" cuando se usa sin el modificador "sustituido" significa que el compuesto/grupo así modificado es un compuesto o grupo hidrocarburo acíclico o cíclico, pero no aromático. En los compuestos/grupos alifáticos, los átomos de carbono pueden unirse entre sí en cadenas rectas, cadenas ramificadas o anillo no aromáticos (alicíclico). Los compuestos/grupos alifáticos pueden estar saturados, unidos por enlaces simples (alcanos/alquilo), o insaturados, con uno o más enlaces dobles (alquenos/alquenilo) o con uno o más enlaces triples (alquinos/alquinilo).

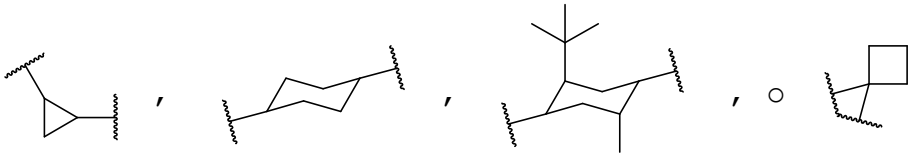
El término "alquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de

unión, una estructura acíclica lineal o ramificada y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH_3$ (Me), $-CH_2CH_3$ (Et), $-CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Pr o propilo), $-CH(CH_3)_2$ (*i*-Pr, ^{i}Pr o isopropilo), $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ (*n*-Bu), $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ (*sec*-butilo), $-CH_2CH(CH_3)_2$ (isobutilo), $-C(CH_3)_3$ (*terc*-butilo, *t*-butilo, *t*-Bu o ^{t}Bu), y $-CH_2C(CH_3)_3$ (*neo*-pentilo) son ejemplos no limitantes de grupos alquilo. El término "alcanodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado divalente, con uno o dos átomos de carbono saturados como punto(s) de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, ningún enlaces dobles o triples carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH_2-$ (metileno), $-CH_2CH_2-$, $-CH_2C(CH_3)_2CH_2-$ y $-CH_2CH_2CH_2-$, son ejemplos no limitantes de grupos alcanodiilo. El término alquilideno cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =CRR' en el que R y R' son independientemente hidrógeno o alquilo. Ejemplos no limitantes de grupos alquilideno incluyen: = $=CH_2$, $=CH(CH_2CH_3)$, y $=C(CH_3)_2$. Un "alcano" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquilo tal como este término se define anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$,

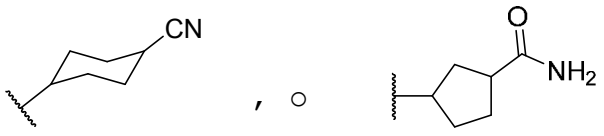
$-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos alquilo sustituidos: $-CH_2OH$, $-CH_2Cl$, $-CF_3$, $-CH_2CN$, $-CH_2C(O)OH$, $-CH_2C(O)OCH_3$, $-CH_2C(O)NH_2$, $-CH_2C(O)CH_3$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OC(O)CH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2N(CH_3)_2$, y $-CH_2CH_2Cl$. El término "haloalquilo" es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más átomos de hidrógeno han sido sustituidos con un grupo halo y no están presentes otros átomos aparte de carbono, hidrógeno y halógeno. El grupo, $-CH_2Cl$ es un ejemplo no limitante de un haloalquilo. El término “fluoroalquilo” es un subconjunto de alquilo sustituido, en el que uno o más hidrógeno ha sido sustituido con un grupo fluoro y no hay otros átomos presentes aparte de carbono, hidrógeno y flúor. Los grupos $-CH_2F$, $-CF_3$, y $-CH_2CF_3$ son ejemplos no limitantes de grupos fluoroalquilo.

El término “cicloalquilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo no aromático, una estructura ciclo o cíclica, no hay enlaces dobles o triples carbono-carbono, y no hay átomos distintos de carbono e hidrógeno. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen: $-CH(CH_2)_2$ (ciclopropilo), ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. El término “cicloalcanodiilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático saturado

divalente con uno o dos átomos de carbono como punto(s) de unión, dicho átomo(s) de carbono forma(n) parte de una o más estructuras de anillo no aromático, una estructura ciclo o cíclica, no hay enlaces dobles o triples carbono-carbono, y no hay átomos distintos de carbono e hidrógeno.



son ejemplos no limitantes de grupos cicloalcanodiilo. Un "cicloalcano" se refiere al compuesto H-R, en donde R es cicloalquilo como este término se define anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los siguientes grupos son ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo sustituidos: $-C(OH)(CH_2)_2$,

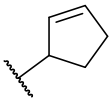
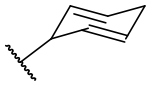


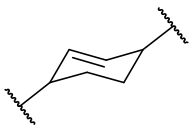
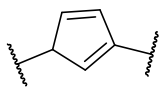
El término “alquenilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace

triple carbono-carbono, y ningún átomo distinto de carbono e hidrógeno. Ejemplos no limitantes de grupos alquenilo incluyen: $-CH=CH_2$ (vinilo), $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CH_2$ (alilo), $-CH_2CH=CHCH_3$, y $-CH=CHCH=CH_2$. El término "alquenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático divalente no saturado, con dos átomos de carbono como puntos de unión, una estructura lineal o ramificada, ciclo, cíclica o acíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, ningún enlace triples carbono-carbono, y no hay átomos distintos de carbono e hidrógeno. Los grupos $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)CH_2-$, and $-CH=CHCH_2-$, son ejemplos no limitantes de grupos alquenodiilo. Se observa que mientras que el grupo alquenodiilo es alifático, una vez conectado en ambos extremos, este grupo no está impedido de formar parte de una estructura aromática. Los términos "alqueno" y se refieren a un compuesto que tiene la fórmula H-R, en donde R es alquenilo como este término se define anteriormente. Un "alqueno terminal" se refiere a un alqueno que tiene sólo un doble enlace carbono-carbono, en donde dicho enlace forma un grupo vinilo en un extremo de la molécula. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por $-OH$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, $-CN$, $-SH$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o

$-S(O)_2NH_2$. Los grupos -CH=CHF, -CH=CHCl y -CH=CHBr, son ejemplos no limitantes de grupos alquenilo sustituidos.

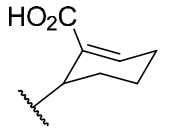
El término “cicloalquenilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo no aromático, una estructura de ciclo o cíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno. En algunos ejemplos no limitantes de grupos cicloalquenilo se incluyen

 Y  . El término “cicloalcenilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático divalente insaturado con uno o dos átomos de carbono como punto(s) de unión, dicho átomo o átomos de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo no aromático, una estructura de ciclo o cíclica, al menos un enlace doble carbono-carbono no aromático, sin enlaces triples carbono-carbono y sin átomos distintos de carbono e hidrógeno.

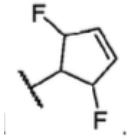
 y 

son ejemplos no limitantes de cicloalquenodiilo. Se observa que mientras que el grupo cicloalquenodiilo es alifático, una

vez conectado en ambos extremos, este grupo no está impedido de formar parte de una estructura aromática. Los términos "cicloalqueno" y se refieren a un compuesto que tiene la fórmula H-R, en donde R es cicloalquenilo como este término se define anteriormente. El término "olefina" es sinónimo de los términos "alqueno" o un "cicloalcano" como los términos se definen anteriormente. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. En algunos ejemplos no limitantes de cicloalquenilo sustituido incluyen



y

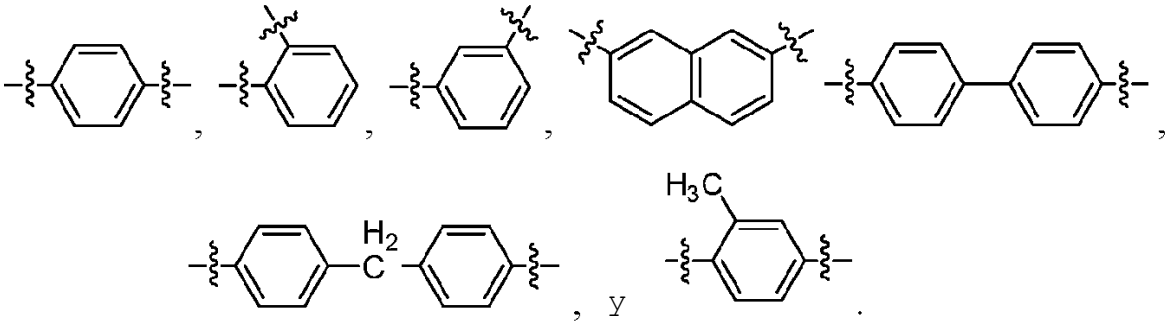


El término “alquinilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo alifático insaturado monovalente con un átomo de carbono como punto de unión, una estructura acíclica lineal o ramificada, al menos un enlace triple carbono-carbono, y sin átomos diferentes de carbono e hidrógeno. Como se usa aquí, el término alquinilo no excluye la presencia de uno o más enlaces dobles carbono-carbono no aromáticos. Los grupos, $-C\equiv CH$, $-C\equiv CCH_3$, y $-CH_2C\equiv CCH_3$, son ejemplos no limitantes de grupos alquinilo. Un

"alquino" se refiere al compuesto H-R, en donde R es alquinilo. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, or $-S(O)_2NH_2$.

El término "arilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático insaturado monovalente con un átomo de carbono aromático como punto de unión, dicho átomo de carbono forma parte de una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros, en donde los átomos del anillo son todos de carbono, y en donde el grupo consiste en no átomos distintos de carbono e hidrógeno. Si está presentes más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Como se usa aquí, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo o aralquilo (la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Ejemplos no limitantes de grupos arilo incluyen fenilo (Ph), metilfenilo, (dimetil)fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$ (etilfenilo), naftilo y un grupo monovalente derivado de bifenilo. El término "arenodiilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático divalente con dos átomos de carbono aromáticos como puntos de

unión, dichos átomos de carbono que forman una o más estructuras de anillo aromático de seis miembros en donde los átomos de anillo son todos carbono, y en donde el grupo monovalente no consiste de átomos distintos de carbono e hidrógeno. Tal como se utiliza aquí, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo o aralquilo (la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al primer anillo aromático o cualquier anillo aromático adicional presente. Si está presentes más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados pueden estar conectados a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiilo o alquenodiilo (la limitación del número de carbonos lo permite). Ejemplos no limitantes de grupos arenodiilo incluyen:



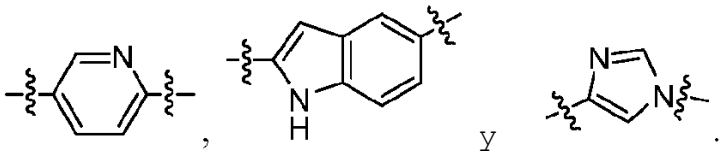
Un "areno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es arilo tal como se define anteriormente. El benceno y el tolueno son ejemplos no limitantes de arenos. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han sustituido independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término “aralquilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente -alcanodiil-arilo, en el que los términos alcanodiilo y arilo se usan cada uno de una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Ejemplos no limitantes de aralquilos son: fenilmetilo (bencilo, Bn) y 2-fenil-etilo. Cuando se utiliza el término aralquilo con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno del grupo alcanodiilo y/o arilo se han sustituido independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$,

$-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Ejemplos no limitantes de aralquilos sustituidos son: (3 clorofenil)-metilo, y 2-cloro-2-fenil-et-1-ilo.

El término “heteroarilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático monovalente con un átomo de carbono aromático o un átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno formando parte de una o más estructuras de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heteroarilo no consiste de átomos distintos del carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si están presentes más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Como se usa aquí, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema de anillos aromáticos. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen furanilo, imidazolilo, indolilo, indazolilo, isoxazolilo, metilpiridinilo, oxazolilo, fenilpiridinilo, piridinilo, pirrolilo, pirimidinilo, pirazinilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. El término "N-heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. El término "heteroarenodiilo" cuando se

usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo aromático divalente, con dos átomos de carbono aromáticos, dos átomos de nitrógeno aromáticos, o un átomo de carbono aromático y un átomo de nitrógeno aromático como los dos puntos de unión, dichos átomos que forman parte de una o más estructuras de anillo aromático en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no consiste en átomos distintos del carbono, hidrógeno, nitrógeno aromático, oxígeno aromático y azufre aromático. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados pueden estar conectados a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiilo o alquenodiilo (la limitación del número de carbonos lo permite). Como se usa aquí, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo, arilo y/o aralquilo (la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al anillo aromático o al sistema de anillos aromáticos. Ejemplos no limitantes de grupos heteroarenodiilo incluyen:



Un "heteroareno" se refiere al compuesto H-R, en donde R es heteroarilo. La piridina y la quinolina son ejemplos no limitantes de heteroarenos. Cuando estos términos

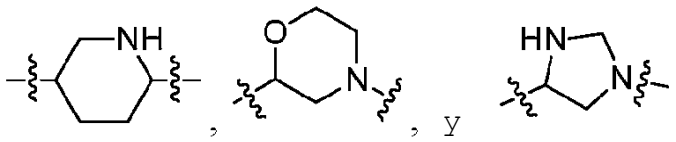
se usan con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.

El término "heteroaralquilo" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo monovalente -alcanodiil-heteroarilo, en donde los términos alcanodiilo y heteroarilo se utilizan cada uno de una manera consistente con las definiciones proporcionadas anteriormente. Ejemplos no limitantes de heteroaralquilos son: 2-piridilmetilo y 2-indazolil-etilo. Cuando se usa el término heteroaralquilo con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno del grupo alcanodiilo y/o heteroarilo se han sustituido independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-N_3$, $-NO_2$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Ejemplos no limitantes de heteroaralquilos sustituidos son: (3 cloroquinolil)-metilo y 2-cloro-2-tienil-et-1-ilo.

El término “heterocicloalquilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo no aromático monovalente con un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno como punto de unión, dicho átomo de carbono o átomo de nitrógeno formando parte de una o más estructuras de anillos no aromáticos en donde al menos uno de los átomos del

anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo heterocicloalquilo no está constituido por átomos distintos del carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Tal como se utiliza aquí, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al sistema de anillo o anillo. Además, el término no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces en el sistema de anillo o anillo, con la condición de que el grupo resultante permanezca no aromático. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalquilo incluyen aziridinilo, azetidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, tetrahidropiranilo, piranilo, oxiranilo y oxetanilo. El término "N-heterocicloalquilo" se refiere a un grupo heterocicloalquilo con un átomo de nitrógeno como punto de unión. El término “heterocicloalcanodiilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere a un grupo cíclico divalente, con dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno o un átomo de carbono y un átomo de nitrógeno como los dos puntos de unión, dichos átomos formando parte de una o más estructuras de anillo en donde al menos uno de los átomos del anillo es nitrógeno, oxígeno o azufre, y en donde el grupo divalente no consiste de átomos distintos del carbono,

hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre. Si está presente más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Los anillos no fusionados pueden estar conectados a través de uno o más de los siguientes: un enlace covalente, grupos alcanodiilo o alquenodiilo (la limitación del número de carbonos lo permite). Tal como se utiliza aquí, el término no excluye la presencia de uno o más grupos alquilo (la limitación del número de carbonos lo permite) unidos al sistema de anillo o anillo. También, el término no excluye la presencia de uno o más dobles enlaces en el sistema de anillo o anillo, con la condición de que el grupo resultante permanezca no aromático. Ejemplos no limitantes de grupos heterocicloalcanodiilo incluyen:



, , y

Cuando estos términos se usan con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, $-S(O)_2NH_2$, o $-C(O)OC(CH_3)_3$ (*terc*-butiloxicarbonilo, BOC).

El término “acilo” cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -C(O)R, en donde R es un hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, arilo, aralquilo o

heteroarilo, según se definen anteriormente. Los grupos –CHO, $-C(O)CH_3$ (acetilo, Ac), $-C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)CH_2CH_2CH_3$, $-C(O)CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(CH_2)_2$, $-C(O)C_6H_5$, $-C(O)C_6H_4CH_3$, $-C(O)CH_2C_6H_5$, –C(O)(imidazolilo) son ejemplos no limitantes de grupos acilo. Un "tioacilo" se define de manera análoga, excepto que el átomo de oxígeno del grupo -C(O)R se ha sustituido por un átomo de azufre, -C(S)R. El término “aldehído” corresponde a un alcano, como se ha definido anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo -CHO. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno (incluyendo un átomo de hidrógeno unido directamente al grupo carbonilo o tiocarbonilo, si existe) ha sido reemplazado independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los grupos $-C(O)CH_2CF_3$, $-CO_2H$ (carboxilo), $-CO_2CH_3$ (metilcarboxilo), $-CO_2CH_2CH_3$, $-C(O)NH_2$ (carbamoilo), y $-CON(CH_3)_2$, son ejemplos no limitantes de sustituido Grupos acilo.

El término "alquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NHR, en el que R es un alquilo, tal como se define anteriormente. Ejemplos no limitantes de grupos alquilamino incluyen: $-NHCH_3$ y -

$NHCH_2CH_3$. El término "dialquilamino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser cada uno independientemente grupos alquilo iguales o diferentes, o R y R' se pueden tomar juntos para representar un alcanodiilo. Ejemplos no limitantes de grupos dialquilamino incluyen: $-N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$, y N-pirrolidinilo. Los términos "alcoxiamino", "cicloalquilamino", "alquenilamino", "cicloalquenilamino", "alquinilamino", "arilamino", "aralquilamino", "heteroarilamino", "heterocicloalquilamino" y "alquilsulfonilamino" cuando se usan sin el modificador "sustituido" se refiere a grupos, definidos como -NHR, en donde R es alcoxi, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y alquilsulfonilo, respectivamente. Un ejemplo no limitante de un grupo arilamino es $-NHC_6H_5$. El término "amido" (acilamino), cuando se usa sin el modificador "sustituido", se refiere al grupo -NHR, en donde R es acilo, tal como se define anteriormente. Un ejemplo no limitante de un grupo amido es $-NHC(O)CH_3$. El término "alquilimino" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo divalente =NR, en donde R es un alquilo, tal como se define anteriormente. El término "alquilaminodiilo" se refiere al grupo divalente -NH-alcanodiilo-, -NH-alcanodiil-NH-, o-alcanodiil-NH-alcanodiilo-. Cuando cualquiera de estos

términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$. Los grupos -$NHC(O)OCH_3$ y -$NHC(O)NHCH_3$ son ejemplos no limitantes de grupos amido sustituidos.

El término "alcoxi" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -OR, en el que R es un alquilo, tal como se define anteriormente. Ejemplos no limitantes incluyen: $-OCH_3$ (metoxi), $-OCH_2CH_3$ (etoxi), $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$ (isopropoxi), y $-OC(CH_3)_3$ (*terc*-butoxi). Los términos "cicloalcoxi", "alqueniloxi", "alquiniloxi", "ariloxi", "aralcoxi", "heteroariloxi", "heterocicloalcoxi" y "aciloxi", cuando se usan sin el modificador "sustituido", se refiere a grupos, definidos como -OR, en el que R es cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, heterocicloalquilo y acilo, respectivamente. El término "alcoxidilo" se refiere al grupo divalente -O-alcanodiilo-, -O-alcanodiilo-O- o -alcanodiilo-O-alcanodiilo-. El término "alquiltio" y "aciltio" cuando se usa sin el modificador "sustituido" se refiere al grupo -SR, en el que R es un alquilo y acilo, respectivamente. El término "alcohol" corresponde a un alcano, como se ha definido anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha

sustituido por un grupo hidroxi. El término "éter" corresponde a un alcano o cicloalcano, como se ha definido anteriormente, en donde al menos uno de los átomos de hidrógeno se ha sustituido por un grupo alcoxi o cicloalcoxi. Cuando cualquiera de estos términos se utiliza con el modificador "sustituido", uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado independientemente por –OH, –F, –Cl, –Br, –I, $-NH_2$, $-NO_2$, $-N_3$, $-CO_2H$, $-CO_2CH_3$, –CN, –SH, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-C(O)CH_3$, $-NHCH_3$, $-NHCH_2CH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(O)NH_2$, $-OC(O)CH_3$, o $-S(O)_2NH_2$.

Una "base" en el contexto de esta solicitud es un compuesto que tiene un par solitario de electrones que puede aceptar un protón. Ejemplos no limitantes de una base pueden incluir trietilamina, un hidróxido metálico, un alcóxido metálico, un hidruro metálico o un alcano metálico. Un alquillitio u organolitio es un compuesto de la fórmula $alquilo_{(C\leq12)}$-Li. Una base nitrogenada es una alquilamina, dialquilamino, trialquilamina, heterocicloalcano o heteroareno que contiene nitrógeno, en donde la base puede aceptar un protón para formar una especie cargada positivamente. Por ejemplo, pero sin limitación, una base nitrogenada podría ser 4,4-dimetilpiridina, piridina, 1,8-diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno, diisopropiletilamina o trietilamina. Un alcóxido metálico es un grupo alcoxi en donde el átomo de oxígeno, que es el punto de conectividad,

tiene un electrón extra y por lo tanto una carga negativa que se carga equilibrada por el ion metálico. Por ejemplo, un alcóxido metálico puede ser un terc-butóxido de sodio o metóxido de potasio.

Un "agente oxidante" en el contexto de esta solicitud es un compuesto que causa la oxidación de un compuesto aceptando un electrón. Algunos ejemplos no limitantes de agente oxidante son gas oxígeno, peróxidos, clorito, hipoclorito o un compuesto de cromo tal como clorocromato de piridinio o ácido clorhídrico.

Un “metal” en el contexto de esta solicitud es un metal de transición o un metal de los grupos I o II. También puede ser un elemento del Grupo 13 tal como, pero no limitado a, boro y aluminio.

Un "ácido de Lewis" es un átomo o grupo funcional que puede aceptar un par de electrones. En algunas modalidades, el ácido de Lewis es un átomo de metal. Sin estar limitado por ninguna teoría, el ácido de Lewis aumenta la reactividad de uno o más grupos a los que se unen aumentando la polarización de un enlace.

Un "enlazador" en el contexto de esta solicitud es un grupo químico divalente que puede usarse para unir una o más moléculas al compuesto de la presente descripción. En algunas modalidades, el enlazador contiene un grupo funcional reactivo, tal como un carboxilo, una amida, una amina, un

hidroxi, un mercapto, un aldehído o una cetona en cada extremo que se usan para unir una o más moléculas a los compuestos de la presente descripción. En algunos ejemplos no limitantes, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-C(O)CH_2CH_2CH_2-$, $-OCH_2CH_2NH-$, $-NHCH_2CH_2NH-$, y $-(OCH_2CH_2)_n-$ en donde n está entre 1-1000, son enlazadores.

Un "grupo protector de amina" se entiende bien en la técnica. Un grupo protector de amina es un grupo que evita la reactividad del grupo amina durante una reacción que modifica alguna otra porción de la molécula y puede ser fácilmente eliminado para generar la amina deseada. Los grupos protectores de amina pueden encontrarse al menos en Greene and Wuts, 1999, que se incorpora aquí como referencia. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores amino incluyen formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y lo similar; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos alcoxi o ariloxicarbonilo (que forman uretanos con la amina protegida) tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-

dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α, α-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenilo-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares. Adicionalmente, el "grupo protector amina" puede ser un grupo protector divalente de manera que ambos átomos de hidrógeno en una amina primaria se reemplacen con un único grupo protector. En dicha situación, el grupo protector amina puede ser ftalimida (phth) o un derivado sustituido del mismo en el que el término "sustituido" es como se ha definido anteriormente. En algunas modalidades, el derivado de ftalimida halogenado puede ser tetracloroftalimida (TCphth).

Un "grupo protector de hidroxilo" se entiende bien en la técnica. Un grupo protector de hidroxilo es un grupo

que impide la reactividad del grupo hidroxilo durante una reacción que modifica alguna otra porción de la molécula y puede ser fácilmente eliminado para generar el hidroxilo deseado. Los grupos protectores de hidroxilo pueden encontrarse al menos en Greene and Wuts, 1999, que se incorpora aquí como referencia. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores hidroxilo incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos aciloxi tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo,

aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares.

Un "grupo protector tiol" se entiende bien en la técnica. Un grupo protector tiol es un grupo que impide la reactividad del grupo mercapto durante una reacción que modifica alguna otra porción de la molécula y puede ser fácilmente eliminado para generar el grupo mercapto deseado. Los grupos protectores tiol se pueden encontrar al menos en Greene and Wuts, 1999, que se incorpora aquí como referencia. Algunos ejemplos no limitantes de grupos protectores tiol incluyen grupos acilo tales como formilo, acetilo, propionilo, pivaloilo, t-butilacetilo, 2-cloroacetilo, 2-bromoacetilo, trifluoroacetilo, tricloroacetilo, o-nitrofenoxiacetilo, α-clorobutirilo, benzoilo, 4-clorobenzoilo, 4-bromobenzoilo, 4-nitrobenzoilo y similares; grupos sulfonilo tales como bencenosulfonilo, p-toluenosulfonilo y similares; grupos aciloxi tales como benciloxicarbonilo (Cbz), p-clorobenciloxicarbonilo, p-metoxibenciloxicarbonilo, p-nitrobenciloxicarbonilo, 2-

nitrobenciloxicarbonilo, p-bromobenciloxicarbonilo, 3,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 2,4-dimetoxibenciloxicarbonilo, 4-metoxibenciloxicarbonilo, 2-nitro-4,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, 3,4,5-trimetoxibenciloxicarbonilo, 1-(p-bifenilil)-1-metiletoxicarbonilo, α,α-dimetil-3,5-dimetoxibenciloxicarbonilo, benzhidriloxicarbonilo, t-butiloxicarbonilo (Boc), diisopropilmetoxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, etoxicarbonilo, metoxicarbonilo, aliloxicarbonilo (Alloc), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo, 2-trimetilsililetiloxicarbonilo (Teoc), fenoxicarbonilo, 4-nitrofenoxicarbonilo, fluorenil-9-metoxicarbonilo (Fmoc), ciclopentiloxicarbonilo, adamantiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, feniltiocarbonilo y similares; grupos aralquilo tales como bencilo, trifenilmetilo, benciloximetilo y similares; y grupos sililo tales como trimetilsililo y similares.

Un "estereoisómero" u "isómero óptico" es un isómero de un compuesto dado en el que los mismos átomos están unidos a los mismos otros átomos, pero donde la configuración de los átomos en tres dimensiones difiere. Los "enantiómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que son imágenes en el espejo entre sí, como las manos izquierda y derecha. Los "diastereómeros" son estereoisómeros de un compuesto dado que no son enantiómeros. Las moléculas

quirales contienen un centro quiral, también denominado centro de estereocentro o estereogénico, que es cualquier punto, aunque no necesariamente un átomo, en una molécula que lleva grupos de tal manera que un intercambio de dos grupos cualquiera conduce a un estereoisómero. En los compuestos orgánicos, el centro quiral es típicamente un átomo de carbono, fósforo o azufre, aunque también es posible que otros átomos sean estereocentros en compuestos orgánicos e inorgánicos. Una molécula puede tener estereocentros múltiples, dándole muchos estereoisómeros. En compuestos cuyo estereoisomerismo se debe a centros estereogénicos tetraédricos (por ejemplo, carbono tetraédrico), el número total de estereoisómeros hipotéticamente posibles no excederá de 2n, donde n es el número de estereocentros tetraédricos. Las moléculas con simetría frecuentemente tienen menos que el número máximo posible de estereoisómeros. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina mezcla racémica. Alternativamente, una mezcla de enantiómeros puede enriquecerse enantioméricamente de manera que un enantiómero esté presente en una cantidad mayor que 50%. Típicamente, los enantiómeros y/o diastereoisómeros se pueden resolver o separar usando técnicas conocidas en la técnica. Se contempla que para cualquier estereocentro o eje de quiralidad para el que no se haya definido la estereoquímica, dicho estereocentro o eje de quiralidad pueda estar presente en su forma R, forma S, o

como una mezcla de las formas R y S, incluyendo mezclas racémicas y no racémicas. Como se usa aquí, la frase "sustancialmente libre de otros estereoisómeros" significa que la composición contiene ≤ 15%, más preferiblemente ≤ 10%, aún más preferiblemente ≤ 5%, o lo más preferiblemente ≤ 1% de otro(s) estereoisómero(s).

VII. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se incluyen para demostrar modalidades preferidas de la invención. Debe apreciarse por los expertos en la técnica que las técnicas descritas en los ejemplos que siguen representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención, y por lo tanto pueden considerarse que constituyen modos preferidos para su práctica. Sin embargo, los expertos en la técnica deberían, en vista de la presente descripción, apreciar que pueden realizarse muchos cambios en las modalidades específicas que se describen y que todavía obtienen un resultado similar o similar sin apartarse de la esencia y alcance de la invención.

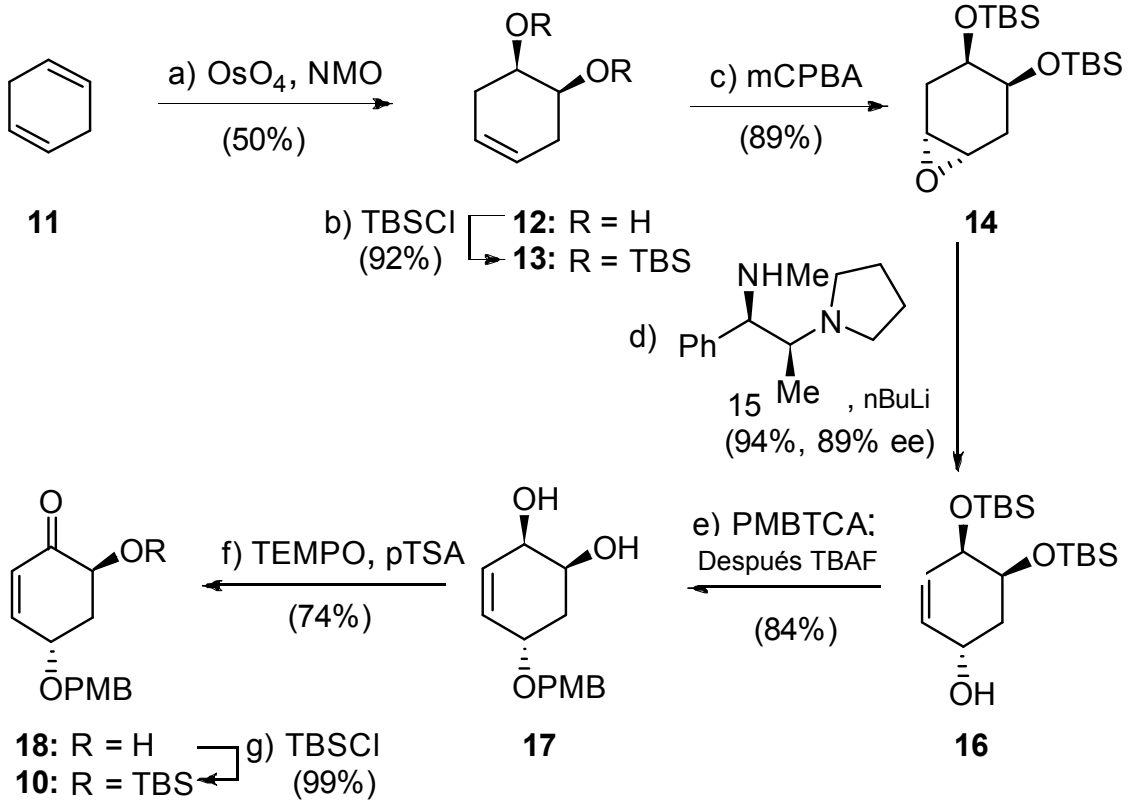
EJEMPLO 1

Síntesis de trioxacarcina y sus análogos

El sistema de 2,7-dioxabiciclo[2.2.1]heptano

polioxigenado de las trioxacarcinas es un motivo estructural más intrigante que requiere una atención especial con respecto a la estrategia y la experimentación para su construcción. La figura 2 presenta, en una modalidad, una estrategia diseñada hacia DC-45-A2 (**1**) en formato retrosintético. De este modo, la desconexión del radical hemiacetal de 1 seguido de transformaciones de grupos funcionales condujo al precursor avanzado **5**, cuya conversión a la molécula objetivo se podía prever mediante desprotección/oxidaciones secuencial y selectiva. El desmantelamiento del sistema de biciclo[2.2.1]heptano dentro de 5 a través de un reordenamiento de epoxicetona (Gaoni, 1968; Waserman *et al.*, 1969; Wasserman *et al.*, 1986a; Wasserman *et al.*, 1986b; Wasserman *et al.*, 1988a; Wasserman *et al.*, 1988b; Naruse *et al.*, 1988a; Naruse *et al.*, 1988b; Evans *et al.*, 1991) revelaron la epoxicetona **6** como un precursor, cuyo origen se podía remontar a los bloques de construcción clave **7-10** a través de desconexiones indicadas en la figura 2 [por ejemplo, a) anulación Hauser-Kraus; b) reacción de Stille; c) epoxidación asimétrica de Jørgensen; y d) reacción de Baylis-Hillman]. Se suponía que el reordenamiento clave de epoxicetona (6→5, figura 2) era inducible de una manera estereo y regioselectiva mediante la acción de un ácido de Lewis monodentado adecuado que implicaría la inversión de la configuración en C6, como se

indica en la figura 2 (véase las flechas en la estructura 6).

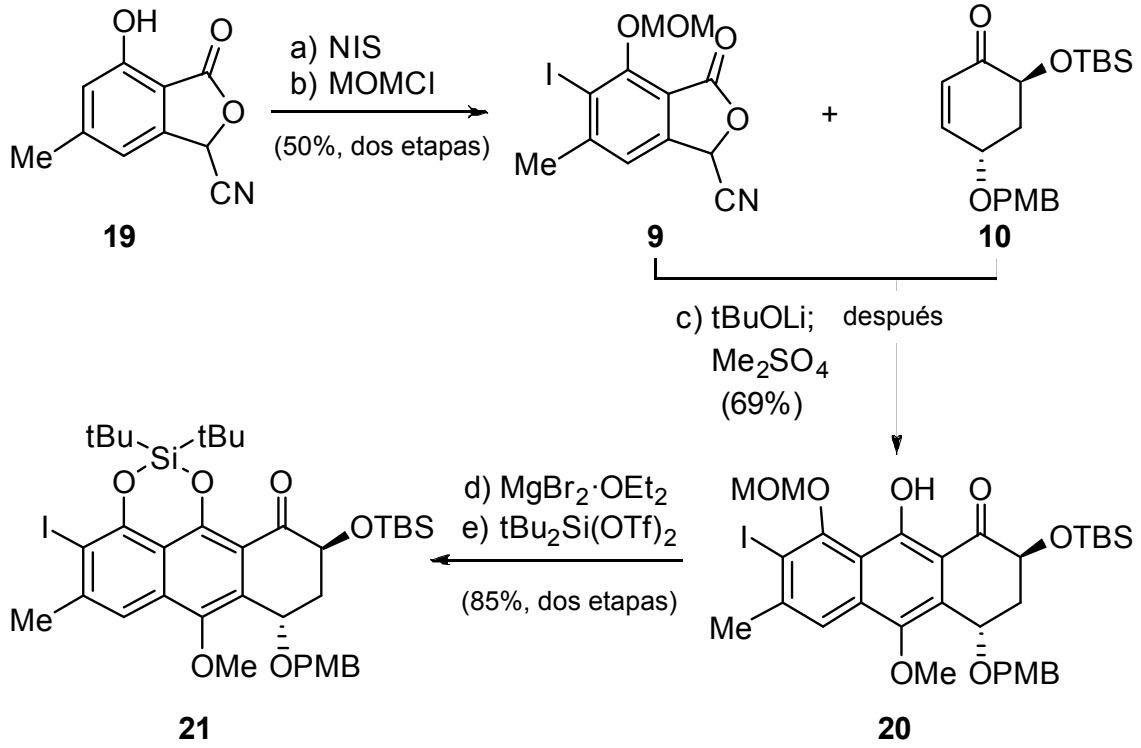


Esquema 1. Síntesis del bloque de construcción clave 10. Reactivos y condiciones: a) OsO_4 (solución acuosa al 4% p/v, 0.02 equiv), NMO (1.0 equiv), acetona, 25°C, 72 h, 50%; b) TBSCl (2.4 equiv), imidazol (5.0 equiv), CH_2Cl_2, 25°C, 48 h, 92%; c) mCPBA (1.4 equiv), $NaHCO_3$ (2.0 equiv.), ciclohexano, 25°C, 17 h, 89%; d) 15 (2.0 equiv), nBuLi (2.0 equiv.), THF, 0→25°C, 18 h, 94%, 89% ee; e) PMBTCA (2.5 equiv), $TrBF_4$ (0.05 equiv.), THF, 25°C, 1 h; después TBAF (7.0 equiv), THF, 66°C, 4 h, 84%; f) TEMPO (3.0 equiv), pTSA (3.0 equiv.), CH_2Cl_2, 0°C, 45 min, 74%; g) TBSCl (1.8 equiv), imidazol (3.0 equiv.), CH_2Cl_2, 25°C, 1.5 h, 99%. NMO = N-

metilmorfolina-N-óxido, TBSCl= cloruro de t-butildimetilsililo, mCPBA = ácido meta-cloroperoxibenzoico, PMBTCA = 4-metoxibencilo-2,2,2-tricloroacetimidato, $TrBF_4$= tritiltetrafluoroborato, TBAF= fluoruro de tetra-n-butilamonio, TEMPO= 2,2,6,6-tetrametil-1-piperidiniloxi, pTSA = ácido para-toluenosulfónico, THF= tetrahidrofurano.

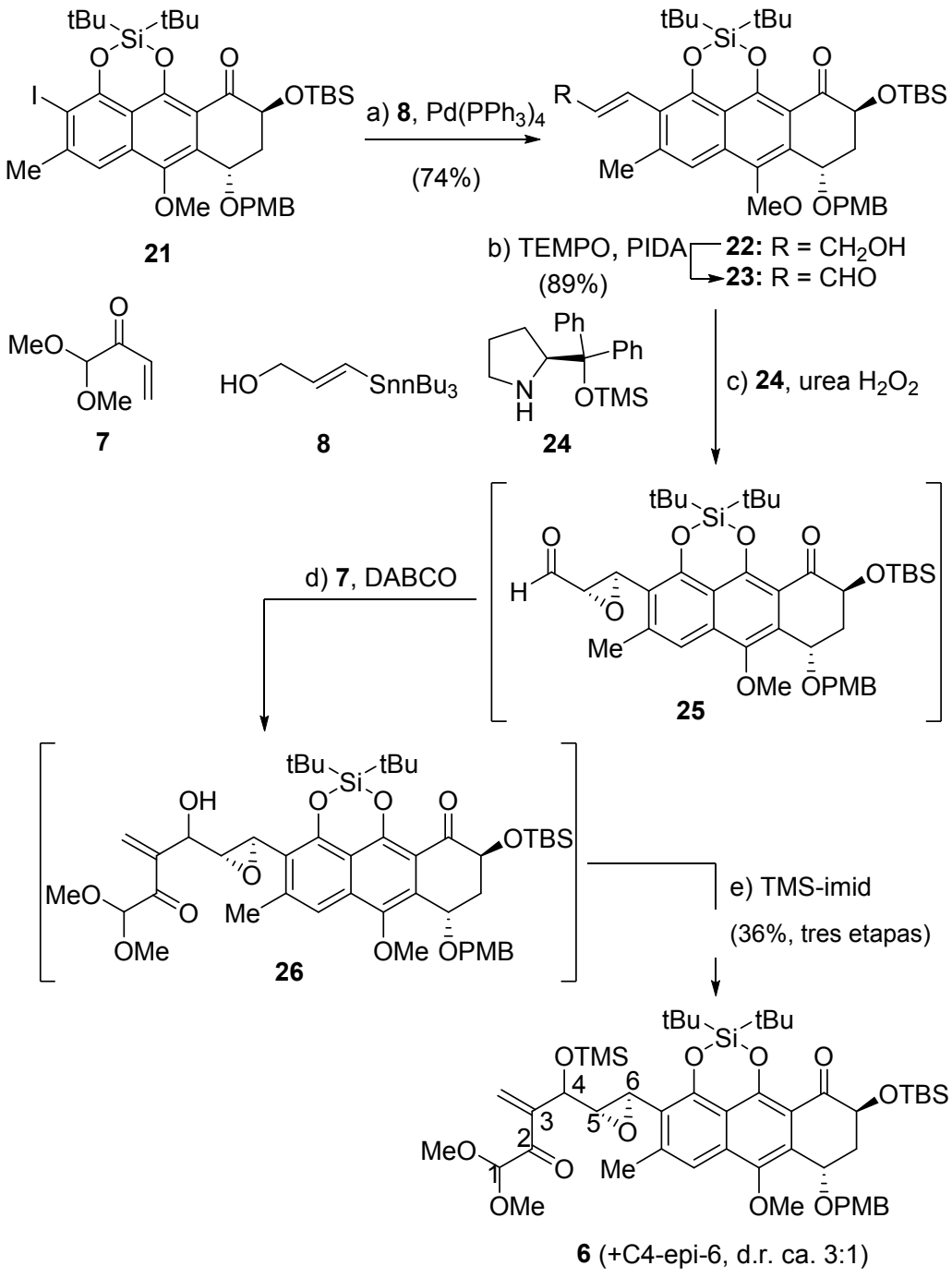
La ciclohexenona 10 requerida se preparó enantioselectivamente a partir de ciclohexadieno 11, tal como se resume en el Esquema 1. De este modo, 11 se sometió a dihidroxilación de Upjohn (catalizador de OsO_4, NMO, 50% de rendimiento) y el diol 12 resultante se sililó para proporcionar éter bis-TBS 13 (TBSCl, 92% de rendimiento). La epoxidación de este último (mCPBA, 89% de rendimiento) condujo selectivamente al epóxido 14, cuya apertura regioselectiva con la amina derivada de (-)-norefedrina 15 en presencia de nBuLi proporcionó alcohol alílico 16 con 94% de rendimiento y 89% ee (Maras *et al.*, 1998; O'Brien *et al.*, 1998; Coleman *et al.*, 1999; deSousa *et al.*, 2002). La protección de este alcohol con 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato (PMBTCA) seguida de desililación inducida por TBAF condujo a PMB-éter diol 17 con un rendimiento del 84%. La oxidación selectiva del alcohol alílico de este último (TEMPO, pTSA, 74% de rendimiento) (Banwell et al., 1994) proporcionó hidroxenona 18, cuya sililación (TBSCl, 99%

de rendimiento) condujo a la enona de bloque de construcción clave dirigida 10.



Esquema 2. Síntesis del bloque de construcción clave 21. Reactivos y condiciones: a) NIS (1.4 equiv.), DCE, -10°C, 6 h; b) MOMCl (1.3 equiv), DIPEA (3.0 equiv.), CH_2Cl_2, 25°C, 6 h, 50% en dos etapas; c) 9 (1.0 equiv.), 10 (1.0 equiv.) tBuOLi (3.0 equiv.), THF, -78°C, 0.5 h; después Me_2SO_4 (10 equiv.), 0°C, 5 h, 69%; D) $MgBr_2 \cdot OEt_2$ (3.0 equiv.), THF, 0°C, 15 min; e) tBu2Si$(OTf)_2$ (1.2 equiv), 2,6-lutidina (2.5 equiv), DMF, 0°C, 0.5 h, 85% en dos etapas. NIS = N-yodosuccinimida, DCE= 1,2-dicloroetano, DIPEA = N,N-diisopropiletilamina, DMF = N,N-dimetilformamida.

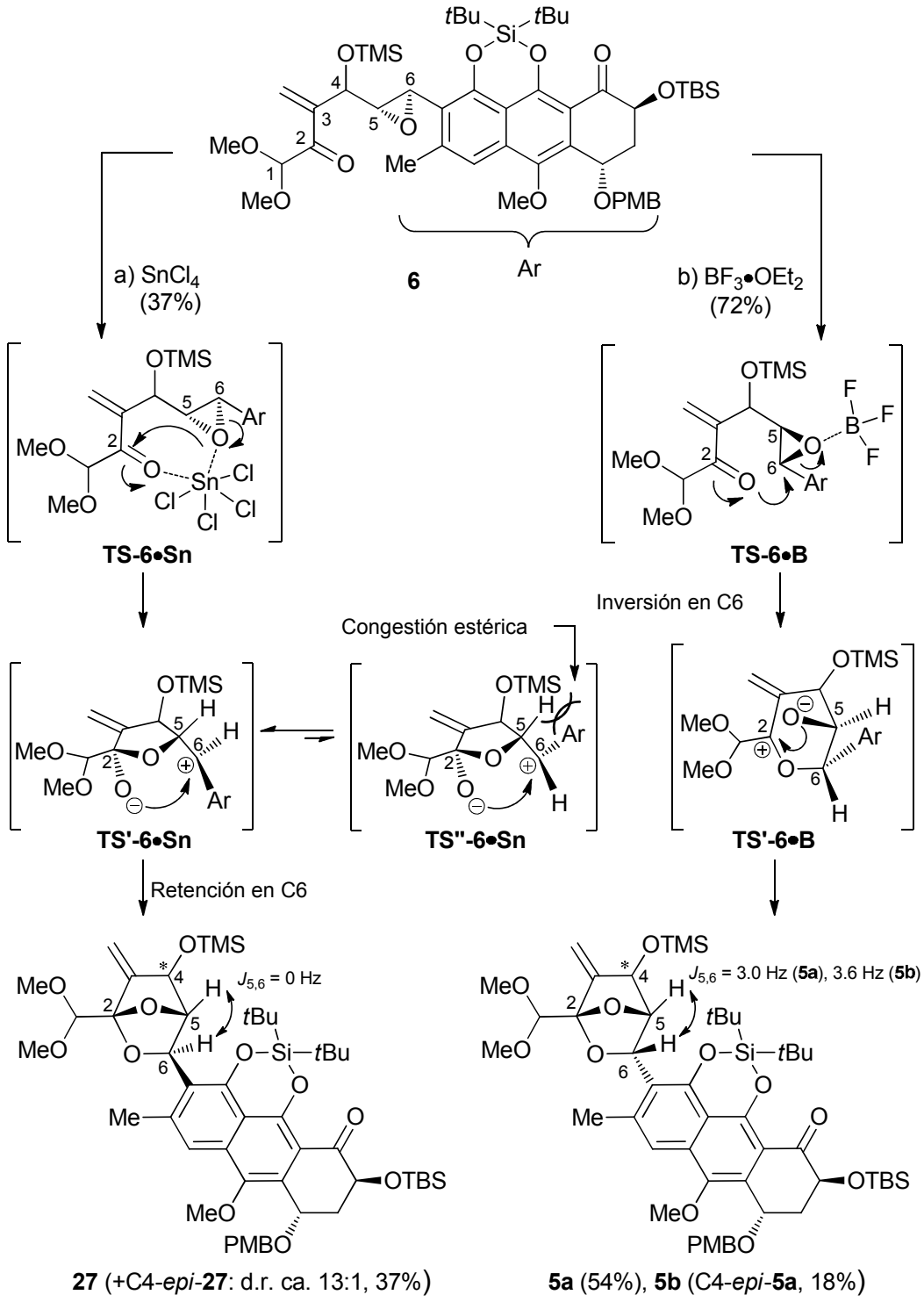
Enona 10 se acopló con el derivado de yodocianoftalida 9 de fácil acceso a través de una anulación de Hauser-Kraus (Hauser et al., 1978, Kraus et al., 1978) y el producto se elaboró al intermedio 21 como se muestra en el esquema 2. Así, el yodocanoftalida 9 (preparada a partir de la cianoftalida 19 conocida (Nicolaou *et al.*, 2009) mediante yodación secuencial (NIS) y protección MOM (MOMCl, DIPEA, 50% de rendimiento total)] se hizo reaccionar con enona 10 en presencia de tBuOLi (-78°C) (Švenda *et al.*, 2011; Magauer *et al.*, 2013; Nicolaou *et al.*, 2009) y el derivado de p-dihidroquinona resultante se metiló selectivamente con Me_2SO_4 para proporcionar el sistema tricíclico 20 con un rendimiento global del 69%. La eliminación del grupo MOM de este último intermedio con MgBr2•OEt_2, (Yang *et al.*, 2009) seguido por el tratamiento con tBu2Si$(OTf)_2$ y 2,6-lutidina dio entonces el producto sililado 21 con un rendimiento global del 85%.



Esquema 3. Síntesis de precursor de bisciclación epoxicetona 6. Reactivos y condiciones: a) $Pd(PPh_3)_4$ (0.2 equiv), 8 (3.0 equiv.), CuTC (1.2 equiv.), DMF:THF 1:1, 85°C, 12 h, 74%; b) TEMPO (0.1 equiv), PIDA (1.3 equiv.), CH_2Cl_2,

25°C, 4 h, 89%; c) 24 (0.2 equiv), urea•H_2O_2 (7.0 equiv.), $CHCl_3$: H_2O 20:1, 25°C, 7 h; d) 7 (10 equiv), DABCO (0.5 equiv), 4-nitrofenol (0.5 equiv), THF, 25°C, 12 h; e) TMS-imid (1.0 equiv.), CH_2Cl_2, 25°C, 0.5 h, 36% en tres etapas, d.r.ca. 3:1 en C4. CuTC= cobre (I)-tiofeno-2-carboxilato, PIDA = diacetato de yodobenceno, DABCO= 1,4-diazabiciclo[2.2.2]octano, TMS-imid= N-trimetilsilimidazol.

El Intermedio 21 avanzó al precursor de ciclación clave 6, como se resume en el Esquema 3. De este modo, el acoplamiento de Stille del yoduro de arilo 21 con el estannano 8 (Pilli *et al.*, 1998) procedió en presencia de CuTC y cantidades catalíticas de $Pd(PPh_3)_4$ (Pulukuri *et al.*, 2012) para proporcionar el alcohol alílico 22 (74% de rendimiento), cuya oxidación con TEMPO y PIDA proporcionó el aldehído 23 (89% de rendimiento). La epoxidación asimétrica de Jørgensen del aldehído α,β-insaturado 23 (24 cat., urea•H_2O_2) (Marigo *et al.*, 2005) condujo al epoxialdehído 25, que se sometió sin purificación a la reacción de Baylis-Hillman con enona 7 (Edwards *et al.*, 2003) (DABCO, 4-nitrofenol) para dar el hidroxiepoxido lábil 26. Este último se protegió inmediatamente con N-trimetilsilimidazol (TMS-imid) para proporcionar el precursor dirigido 6 (+C4-*epi*-6, d.r.ca.3:1) con un rendimiento del 36% en los tres pasos.

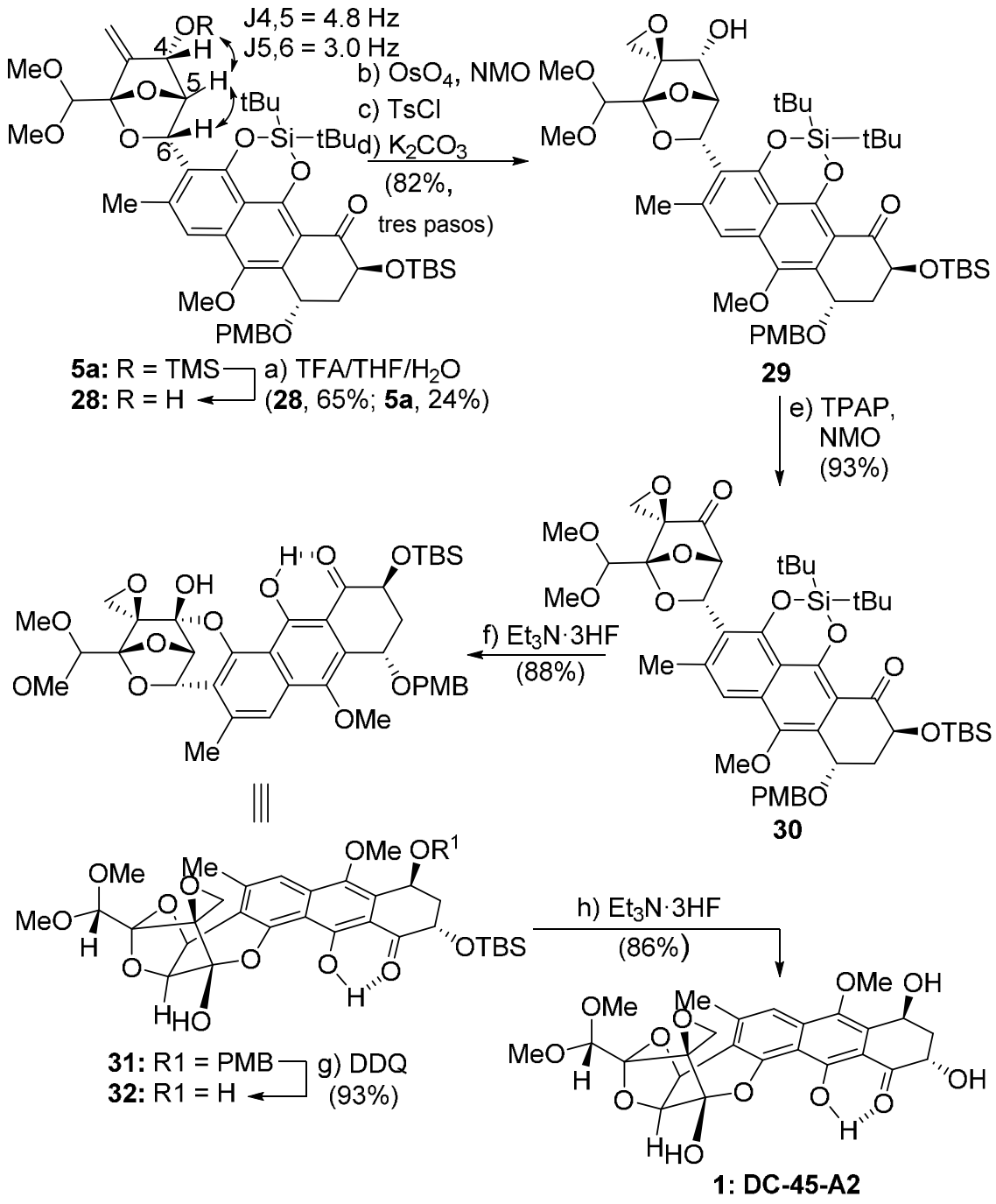


Esquema 4. Bis-ciclación de epoxicetona precursora 6. Reactivos y condiciones: a) $SnCl_4$ (0.05 equiv.), CH_2Cl_2, -

78°C, 1 h, d.r. ca. 13:1 a C4, 37%; b) BF_3•OEt_2 (0.3 equiv), CH_2Cl_2, -78°C, 3 h, 54% (5a), 18% (5b).

Con el penúltimo precursor de bis-ciclación 6 en la mano, se puso ahora la etapa para los codiciados cierres de anillo en cascada para forjar el sistema de 2,7-dioxabiciclo[2.2.1]heptano dirigido de la molécula en crecimiento. Con este fin, y como se muestra en el Esquema 4, se hizo reaccionar la epoxicetona 6 (ca. 3:1 mezcla de diastereoisómeros C4) con cantidades catalíticas de BF_3•OEt_2 (ácido de Lewis monodentado) en CH_2Cl_2 a -78°C, proporcionando el producto deseado como una mezcla de diastereoisómeros C4 (d.r. ca. 3:1) (5a, diastereoisómero C4-α, 54% de rendimiento; 5b, diastereoisómero C4-β, rendimiento 18%). Las asignaciones de las configuraciones C4 y C6 de los diastereoisómeros 5a y 5b se basaron en sus constantes de acoplamiento H4, H5, H6 (5a: $J_{4.5}$ = 4.8 Hz, $J_{5.6}$ = 3.0 Hz, 5b: $J_{4.5}$ = 0 Hz, $J_{6.6}$ = 3.6 Hz). (Padwa *et al.*, 1991, Kraehenbuehl *et al.*, 1995, Kraehenbuehl *et al.*, 1998, Muthusamy *et al.*, 2002). Ambos compuestos se obtuvieron como diastereoisómeros individuales en C6 (configuración invertida). Se supone que la reacción transcurre a través de los estados de transición TS-6•B y TS'-6•B como se muestra en el Esquema 4. Por el contrario, la reacción del substrato 6 con cantidades catalíticas de ácido de Lewis bidentado $SnCl_4$ en CH_2Cl_2 a -78°C condujo a los diastereoisómeros opuestos en C6 ($J_{5.6}$ = 0

Hz), 27 (+C4-*epi*-27) (37% de rendimiento, d.r. ca. 13:1). Se supone que esta reacción procede a través de los estados de transición TS-6•Sn y TS'-6•Sn, siendo esta última favorecida sobre su conformación alternativa más estéricamente congestionada TS''-6•Sn que habría conducido a la inversión de la configuración en C6 (véase el esquema 4). Estos resultados apoyan el reordenamiento de epoxicetona catalizado con ácido de Lewis monodentado propuesto sobre el cual se basó la estrategia para la construcción del motivo estructural de dioxabiciclo[2.2.1]heptano que poseía las configuraciones deseadas.



Esquema 5. Finalización de la síntesis total de trioxacarcina DC-45-A2 (1). Reactivos y condiciones: a) TFA (0.1 M, 10 equiv.), THF:H_2O 5:1, 25°C, 6 h, 65% y recuperado 5a, 24%; b) OsO_4 (4% p/v de solución acuosa, 0.2 equiv.), NMO

(solución acuosa 0.48 M, 4.0 equiv), acetona, 25°C, 12 h; c) TsCl (5.0 equiv), Et_3N (10 equiv), DMAP (0.2 equiv), CH_2Cl_2, 0 → 25°C, 5 h; d) K_2CO_3 (2.0 equiv.), MeOH, 0°C, 3 h, 82% en tres etapas; e) TPAP (0.2 equiv), NMO•H_2O (3.0 equiv), CH_2Cl_2, 0°C, 2 h, 93%; f) Et_3N•3HF (3.0 equiv.), CH_3CN, 25°C, 15 min, 88%; g) DDQ (2.0 equiv.), CH_2Cl_2:H_2O 10:1, 25°C, 1 h, 93%; h) Et_3N•3HF (20 equiv.), CH_3CN, 25°C, 13 h, 86%. TFA = ácido trifluoroacético, TsCl = cloruro de 4-toluenosulfonilo, DMAP= 4-dimetil-aminopiridina, TPAP= perrutenato de tetrapropilamonio, DDQ = 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona.

Habiendo logrado construir el dominio estructural más desafiante de la molécula objetivo, se completaron las tareas restantes de la síntesis incluyendo la instalación del radical epóxido, la oxidación en C4, y la desprotección. Por lo tanto, el intermedio avanzado 5a (diastereoisómero mayor) se convirtió en el producto natural objetivo (1) como se muestra en el Esquema 5. Así, la escisión selectiva del TMS-éter de 5a dio el alcohol alílico 28 (TFA, 65%) y recuperó 5a 24% de rendimiento). Debido a las dificultades para obtener el epóxido deseado 29 de 28 a las epoxidaciones de mCPBA o tBuOOH/$VO(acac)_2$, un proceso de tres etapas que implicaba la dihidroxilación diastereoselectiva de Upjohn del enlace olefínico dentro de 28 (OsO_4 cat., NMO) se usó después de la

monotosilación selectiva del triol resultante (TsCl, Et_3N, DMAP cat.) y formación de epóxido (K_2CO_3, MeOH, 82% de rendimiento global). La oxidación catalizada por TPAP del hidroxiepóxido 29 condujo al cetoepoxido 30 (93% de rendimiento), que podría desprotegerse secuencialmente y selectivamente para proporcionar derivados de trioxacarcina 31 ($Et_3N•3HF$, 3.0 equiv, 15 min, 88% de rendimiento) y 32 (DDQ, 93 % rendimiento). Finalmente, la trioxacarcina DC-45-A2 (1) se liberó de su TBS-éter 32 por exposición a $Et_3N•3HF$ (exceso, 13 h, 86% de rendimiento). El sintético 1 exhibió propiedades físicas idénticas (es decir, ^1H y ^{13}C NMR y espectros de masas) a los reportados en la literatura (Shirahata *et al.*, 1984, Švenda *et al.*, 2011).

EJEMPLO 2

Métodos generales y materiales

Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón con un solvente seco en condiciones anhidras, a menos que se indique lo contrario. Se obtuvieron acetonitrilo seco (CH_3CN), N,N-dimetilformamida (DMF), metanol, diclorometano (CH_2Cl_2), trietilamina (Et_3N) y tetrahidrofurano (THF) pasando las formulaciones pre-secadas libres de oxígeno comercialmente disponibles a través de columnas de alúmina activada. Se adquirieron acetona anhidra,

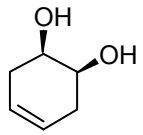
ciclohexano, cloroformo ($CHCl_3$) y 1,2-dicloroetano (DCE) a proveedores comerciales y se almacenaron bajo argón. Los rendimientos se refieren a material homogéneo cromatográficamente y espectroscópicamente (^1H NMR), a menos que se indique lo contrario. Los reactivos se adquirieron a la máxima calidad comercial y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Las reacciones se monitorearon por cromatografía en capa fina (TLC) llevada a cabo sobre placas de gel de sílice E. Merck de 0.25 mm ($60F_{254}$) usando luz UV como agente visualizador o una solución acuosa de ácido fosfomolíbdic y sulfato de cerio o una solución acuosa básica de permanganato de potasio y calor como agentes reveladores. Para la cromatografía en columna instantánea se utilizó gel de sílice Acros Organics (60, tamaño partical 0.035-0.070 mm).

Los espectros de NMR se registraron en un instrumento Bruker Avance III HD 600 MHz equipado con una criosonda DCH de 5 mm y se calibraron usando un solvente residual sin deducción ($CDCl_3$, δ_H = 7.26 ppm, δ_C = 77.00 ppm) como referencia interna a 298 K. Las siguientes abreviaturas se utilizaron para designar multiplicidades: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete, br = amplio. Los espectros infrarrojos (IR) se registraron en un espectrómetro Perkin-Elmer 100 FT-IR. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se registraron en un espectrómetro

de masas de vuelo de tiempo de trampa de ion (Shimadzu, Columbia, MD) operado con una interfaz de fuente ESI y un espectrómetro de masas VG ZAB-ZSE usando MALDI (ionización de desorción de láser asistido con matriz) o ESI (ionización por electroaspersión). Las rotaciones ópticas se registraron en un polarímetro Schmidt+Haensch Polartronic M100 a 589,44 nm usando células de 100 mm y el solvente y concentración indicados.

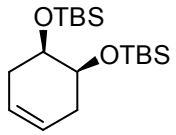
EJEMPLO 3

Caracterización de compuestos



Diol 12: A una solución agitada de N-metilmorfolina-N-óxido (42.2 g, 312 mmol) en acetona (780 ml) a 25°C se añadió 1,4-ciclohexadieno (25.0 g, 312 mmol, 1.0 equiv.) y OsO_4 (solución acuosa al 4% p/v, 39.7 ml, 6.24 mmol, 0.02 equiv.), y la suspensión negra resultante se agitó a esta temperatura durante 72 h. Se añadió entonces Na_2SO_3 (25.0 g) y la mezcla resultante se agitó a 25°C durante otra 1 h. La mezcla se secó sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se filtró a través de una almohadilla corta de gel de sílice, se enjuagó con EtOAc y se concentró para dar el compuesto del título (12, 17.9 g, 157 mmol, 50%)

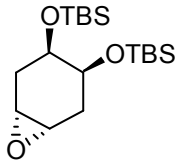
en forma de un sólido incoloro. 12: Rf = 0.23 (gel de sílice, EtOAc); P.f. 71-72°C (EtOAc); FT-IR (puro): vmax = 3292, 3022, 2906, 1649, 1433, 1371, 1331, 1079, 1057, 1049, 975, 895, 755, 662 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 5.58 (t, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 3.94 (t, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 2.36 (dd, *J* = 6.0, 16.2 Hz, 2 H), 2.25 (dd, *J* = 16.2, 6.0 Hz, 2 H), 2.20 (br s, 1 H), 2.17 (br s, 1 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 123.7, 68.9, 31.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_6H_{10}NaO_2^+$ $[M+Na]^+$ 137.0573, encontrado 137.0572. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (Mara *et al.*, 1998)



13

Bis-TBS éter 13: A una solución agitada del diol 12 (6.27 g, 54.9 mmol) en CH_2Cl_2 a 25°C se añadió imidazol (18.7 g, 274 mmol, 5.0 equiv.) y TBSCl (19.9 g, 132 mmol, 2.4 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 48 h, la mezcla de reacción se lavó con agua (2 x 100 ml), después de lo cual las capas acuosas combinadas se extrajeron con CH_2Cl_2 (5 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$ anhidro y se concentraron a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:200) para dar el compuesto del título (13, 17.4 g, 50.7 mmol, 92%) en forma de

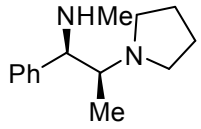
un aceite incoloro. 13: Rf = 0.37 (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:100); FT-IR (puro): vmax = 2954, 2927, 2894, 2857, 1472, 1373, 1250, 1215, 1121, 1094, 1074, 1006, 827, 772 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 5.50 (t, *J* = 1.8 Hz, 2 H), 3.84 (t, *J* = 5.4 Hz, 2 H), 2.21 (dd, *J* = 16.2, 6.6 Hz, 2 H), 2.13 (dd, *J* = 16.2, 5.4 Hz, 2 H), 0.88 (s, 18 H), 0.06 (s, 6 H), 0.05 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 124.1, 70.7, 32.6, 25.9, 18.2, −4.4, −4.9 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{18}H_{39}O_2Si_2^+$ $[M+H]^+$ 343.2483, encontrado 343.2474. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (O'Brien *et al*., 1998).



14

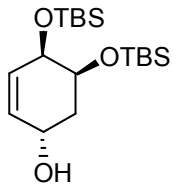
Epóxido 14: A una solución agitada de bis-TBS éter (16.7 g, 48.8 mmol) en ciclohexano (500 ml) a 25°C se añadió secuencialmente $NaHCO_3$ (8.19 g, 97.5 mmol, 2.0 equiv.) y mCPBA (11.8 g, ca. 30% de contenido de agua, 68.3 mmol, 1.4 equiv.) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 17 h. Después de templar la reacción con Na_2SO_3 (10% de eq., 300 ml), la capa acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 400 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:30) para dar el

compuesto del título (14, 15.5 g, 43.2 mmol, 89%) en forma de un aceite incoloro. **14**: R_f = 0.32 (silica gel, EtOAc:hexanes 1:30); FT-IR (puro): ν_{max} = 2952, 2928, 2894, 2856, 1472, 1371, 1250, 1135, 1101, 1076, 998, 956, 879, 827, 805, 773 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 3.67 (t, *J* = 4.8 Hz, 2 H), 3.15 (s, 2 H), 2.08 – 2.00 (m, 4 H), 0.88 (s, 18 H), 0.05 (s, 6 H), 0.04 (s, 6 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 68.8, 52.1, 31.3, 25.9, 18.2, –4.5, –4.8 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{18}H_{39}O_3Si_2^+$ $[M+H]^+$ 359.2427, encontrado 359.2432. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (O'Brien *et al.*, 1998)



15

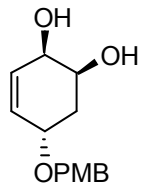
(-)-Amina derivada de la norefedrina 15: La amina 15 se preparó de acuerdo con el procedimiento original. (Colman *et al.*, 1999) 15: R_f = 0.10 (silica gel, 10% MeOH en CH_2Cl_2); $[\alpha]^{25}_D$ = –22.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$); ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.36 – 7.32 (m, 4 H), 7.25 – 7.21 (m, 1 H), 3.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 2.64 – 2.62 (m, 4 H), 2.34 (s, 3 H), 2.27 (qd, *J* = 6.6, 3.6 Hz, 1 H), 1.82 – 1.80 (m, 4 H), 1.70 (br s, 1 H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 141.9, 128.0, 127.9, 126.5, 67.0, 66.3, 52.4, 35.5, 23.5, 13.0 ppm. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (Colman *et al.*, 1999).



16

Alcohol alílico 16: A una solución agitada de amina derivada de (-)-norefedrina 15 (4.4 g, 20.2 mmol, 2.0 equiv.) en THF (14 ml) a -78°C se añadió gota a gota nBuLi (2.1 M en hexanos, 9.6 ml, 20.2 mmol, 2.0 equiv) durante 20 min. Después de calentar la mezcla de reacción a 0°C y agitar a esta temperatura durante 30 min, la reacción se enfrió de nuevo a -78°C y una solución de epóxido 14 (3.6 g, 10.1 mmol) en THF (14 ml) se añadió gota a gota a -78°C durante 20 min. La mezcla de reacción se dejó calentar a 25°C, se agitó a esta temperatura durante 18 h, y después se templo con NH_4Cl (saturado acuoso, 25 ml). La mezcla resultante se extrajo con Et_2O (2 x 40 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con HCl (2% acuoso, 3 x 40 ml), $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 2 x 40 ml) y salmuera 25 ml), y después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1: 5) para dar el compuesto del título (16, 3.4 g, 9.5 mmol, 94%, 19:1 e.r. por análisis de éster Mosher-Hoye *et al*. 2007) como un sólido blanco. 16: R_f = 0.34 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); P.f. 56-57°C (EtOAc, hexanos); $[\alpha]^{25}_D$ = −96.3 (*c* = 1.0, $CHCl_3$); FT-IR

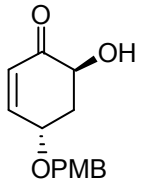
(puro): ν_{max} = 3302, 2953, 2929, 2886, 2856, 1472, 1389, 1251, 1118, 1091, 1030, 953, 871, 829, 772, 672 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 5.74 (dd, *J* = 10.1, 2.6 Hz, 1 H), 5.64 (dd, *J* = 10.1, 3.1 Hz, 1 H), 4.45 – 4.43 (m, 1 H), 4.08 – 4.06 (m, 1 H), 2.27 (ddd, *J* = 13.3, 8.1, 5.3 Hz, 1 H), 1.57 (ddd, *J* = 13.2, 6.3, 2.2 Hz, 1 H), 1.46 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 0.90 (s, 9 H), 0.89 (s, 9 H), 0.08 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.08 (s, 3 H), 0.07 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 131.1, 130.3, 69.7, 68.8, 65.9, 37.4, 26.0, 25.9, 18.4, 18.3, –4.4, –4.6, –4.8 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{18}H_{38}NaO_3Si_2^+$ [*M*+Na]$^+$ 381.2252, encontrado 381.2235. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (De Sousa *et al*., 2002).



17

PMB-éter diol 17: A una solución agitada de alcohol alílico 16 (17.0 g, 47.4 mmol) en THF (500 ml) a 25°C se añadieron tritiltetrafluoroborato (0.782 g, 2.37 mmol, 0.05 equiv.) y 4-metoxibencil-2,2,2-tricloroacetimidato preparado recientemente (PMB-TCA, 33.5 g, 118 mmol, 2.5 equiv). Después de agitar a esta temperatura durante 1 hora, se añadió TBAF (1.0 M en THF, 332 ml, 7.0 equiv.) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 h, luego se enfrió a 25°C y se

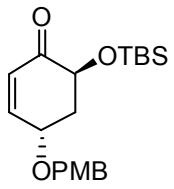
concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (gel de sílice, acetona: pentano 1:3 → 3:2) para dar el compuesto del título (17, 10.0 g, 40.0 mmol, 84%) en forma de un sólido blanquecino. 17: R_f = 0.38 (gel de sílice, acetona: pentano 2:3); P.f. 84-85°C (acetona, pentano); $[\alpha]^{25}_D$ = −135.3 (*c* = 1.0, $CHCl_3$); FT-IR (puro): ν_{max} = 3373, 3031, 2931, 2837, 1611, 1512, 1388, 1301, 1244, 1172, 1063, 1031, 823 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.96 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1 H), 5.76 (dd, *J* = 10.1, 2.7 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 4.48 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 4.17 – 4.13 (m, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.50 (s, 1 H), 2.18 (ddd, *J* = 13.1, 8.1, 4.9 Hz, 1 H), 1.81 (ddd, *J* = 13.4, 6.2, 2.4 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 159.2, 130.6, 130.4, 129.4, 129.3, 113.8, 70.9, 70.4, 67.4, 66.7, 55.3, 32.7 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{14}H_{18}NaO_4^+$ $[M+Na]^+$ 273.1097, encontrado 273.1086.



18

Hidroxenona 18: A una solución agitada de PMB-éter-diol 17 (6.09 g, 24.3 mmol) en CH_2Cl_2 (290 ml) a 25°C se añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (13.9 g, 72.9 mmol, 3.0 equiv.). A continuación, se añadió una solución de

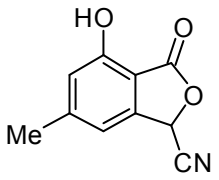
TEMPO (11.4 g, 72.9 mmol, 3.0 equiv.) en CH_2Cl_2 (30 ml) mediante una bomba de jeringa durante 30 min a 0°C. Después de agitar a esta temperatura durante otros 15 minutos, la reacción se templó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 150 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:3 → 1:1) para dar el compuesto del título (18.447 g, 18.0 mmol, 74%) como un aceite naranja. 18: Rf = 0.40 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:1); $[\alpha]^{25}_D$ = −158.8 (*c* = 1.0, $CHCl_3$); FT-IR (puro): ν_{max} = 3449, 2934, 2865, 2838, 1691, 1612, 1513, 1247, 1173, 1106, 1060, 1033, 832 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.27 (d, *J* = 8.4 Hz, 2 H), 6.89 – 6.86 (m, 3 H), 6.07 (d, *J* = 10.0 Hz, 1 H), 4.64 – 4.59 (m, 2 H), 4.51 (d, *J* = 11.3 Hz, 1 H), 4.23 – 4.21 (m, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.53 (s, 1 H), 2.64 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1 H), 1.95 (dt, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 200.3, 159.4, 146.6, 129.6, 129.3, 127.7, 113.9, 71.5, 69.7, 68.9, 55.2, 35.0 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{14}H_{17}O_4^+$ $[M+H]^+$ 249.1121, encontrado 249.1114. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (Kato *et al.*, 2006, Myers *et al.*, 2011)



10

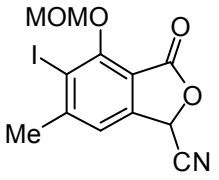
Enona 10: A una solución agitada de hidroxenona 18 (4.47 g, 18.0 mmol) en CH_2Cl_2 (90 ml) a 25°C se añadieron imidazol (3.67 g, 54.0 mmol, 3.0 equiv.) y TBSCl (4.88 g, 32.4 mmol, 1.8 equiv). Después de agitar a esta temperatura durante 1.5 h, la reacción se templó con NH_4Cl (acuoso saturado, 100 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1: 3) para dar el compuesto del título (10, 6.45 g, 17.8 mmol, 99%) como un aceite incoloro. 10: R_f = 0.54 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = −119.5 (*c* = 1.0, $CHCl_3$); FT-IR (puro): ν_{max} = 2953, 2929, 2885, 2856, 1696, 1612, 1513, 1249, 1172, 1147, 1077, 1036, 835, 779 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.87 (dd, *J* = 10.3, 3.6 Hz, 1 H), 5.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.55 (d, *J* = 11.4 Hz, 1 H), 4.39 – 4.35 (m, 2 H), 3.81 (s, 3 H), 2.30 – 2.20 (m, 2 H), 0.88 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 197.4, 159.5, 147.8, 129.8, 129.5, 128.2,

114.0, 71.2, 71.1, 70.3, 55.3, 37.7, 25.7, 18.3, −4.7, −5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{20}H_{30}NaO_4Si^+$ [*M*+Na]$^+$ 385.1806, encontrado 385.1798. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los de la literatura. (Kato *et al.*, 2006, Myers *et al.*, 2011).



19

Cianoftalida 19: El cianoftalida 19 se preparó de acuerdo con el procedimiento informado. (Nicolaou *et al.*, 2009) 19: R_f = 0.52 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.40 (s, 1 H), 6.99 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 6.00 (s, 7 H), 2.49 (s, 4 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 168.9, 156.5, 150.9, 141.9, 118.6, 115.0, 113.6, 107.0, 66.0, 22.5 ppm. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los reportados en la literatura. (Nicolaou *et al.*, 2009)



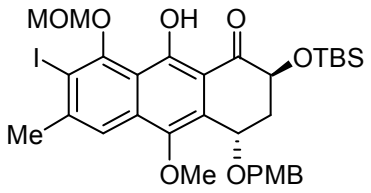
9

Yodocanoftalida 9: A una solución agitada de cianoftalida 19 (1.04 g, 5.46 mmol) en DCE (100 ml) a -10°C se añadió NIS (1.61 g, 7.11 mmol, 1.3 equiv.). El matraz de reacción se cubrió con papel de aluminio para excluir la luz. Después de agitar a esta temperatura durante 6 h, la reacción

se templó con Na_2SO_3 (10% acuoso, 100 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:1) para dar el intermedio de yodocanoftalida no protegido como una mezcla con un cierto material de partida 19 (relación de 10: 1).

A una solución de la mezcla anterior en CH_2Cl_2 (50 ml) a 25°C se añadió clorometil metil éter (376 mg, 4.64 mmol, 0.85 equiv.) y N,N-diisopropiletilamina (478 mg, 3.71 mmol, 0.68 equiv. Después de agitar a esta temperatura durante 6 h, la reacción se extinguió con $NaHCO_3$ (5% acuoso, 100 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 50 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:6) para dar el compuesto del título (9, 984 mg, 2.73 mmol, 50%, dos etapas) como un sólido amarillo. 9: Rf = 0.33 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); P.f. 117-118°C (EtOAc: hexanos); FT-IR (puro): ν_{max} = 2930, 1780, 1599, 1452, 1379, 1262, 1206, 1156, 1034, 983, 890, 770 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.29 (s, 1 H), 5.93 (s, 1 H), 5.54 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 5.50 (d, *J* = 6.2 Hz, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 2.67 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 164.3,

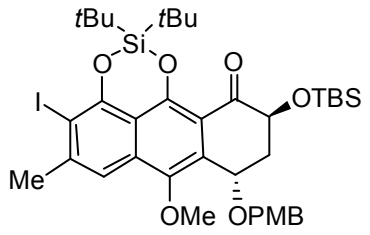
156.4, 153.3, 143.4, 118.1, 113.5, 112.2, 102.5, 101.6, 64.7, 59.0, 30.5 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{12}H_9IO_4Si^-$ [*M*–H] $^-$ 357.9582, encontrado 357.9575.



20

Yoduro de arilo 20: A una solución agitada de yodocianoftalida 9 (889 mg, 2.46 mmol) en THF (27 ml) a -78°C se añadió tBuOLi (1.0 M en THF, 7.40 ml, 0.740 mmol, 3.0 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 10 min, se añadió gota a gota una solución de enona 10 (889 mg, 2.46 mmol, 1.0 equiv.) en THF (27 ml). La mezcla de reacción resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos antes de añadir gota a gota Me_2SO_4 (3.05 g, 24.6 mmol, 10 equiv.). La mezcla resultante se calentó a -5°C y se agitó a esta temperatura durante 5 h antes de templarse con NH_4Cl (acuoso saturado, 150 ml). La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3 x 80 ml), y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:50) para dar el compuesto del título 20 (1.24 g, 1.70 mmol, 69%) como un aceite naranja. 20: Rf = 0.62 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:8); $[\alpha]^{25}_D$ = +37.0 (*c* = 1.0, $CHCl_3$);

FT-IR (puro): ν_{max} = 2952, 2929, 2855, 1635, 1611, 1514, 1441, 1361, 1250, 1158, 1043, 1003, 924, 872, 837, 780 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 14.87 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.21 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 5.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 5.15 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H), 4.99 (dd, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1 H), 4.68 (d, *J* = 11.1 Hz, 1 H), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 2.72 (ddd, *J* = 13.4, 5.1, 3.4 Hz, 1 H), 2.67 (s, 3 H), 2.18 (ddd, *J* = 13.3, 2.3 Hz, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 0.98 (s, 9 H), 0.25 (s, 3 H), 0.18 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 204.0, 160.1, 159.3, 156.0, 145.3, 144.8, 134.3, 130.1, 129.5, 126.6, 118.5, 118.4, 113.9, 108.9, 101.7, 100.3, 70.9, 69.4, 68.7, 62.9, 59.1, 55.3, 36.5, 30.3, 25.9, 18.5, −4.4, −5.3 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{32}H_{41}INaO_8Si^+$ [*M*+Na] $^+$ 731.1508, encontrado 731.1485.

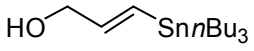


21

Yoduro de arilo 21: A una solución agitada de yoduro de arilo 20 (1.24 g, 1.70 mmol) en THF (35 ml) a 0°C se añadió $MgBr_2 \bullet OEt_2$ (1.32 g, 5.10 mmol, 3.0 equiv.) en una porción. Después de agitar a esta temperatura durante 10 min, la reacción se templó con H_2O (50 ml). La mezcla resultante se

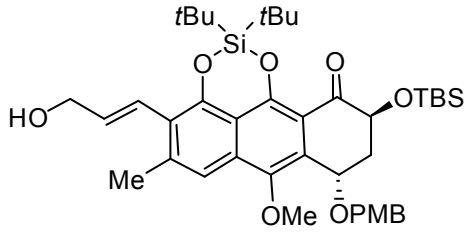
extrajo con EtOAc (3 x 50 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo bruto se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional. A una solución agitada de producto bruto anterior en DMF (17 ml) a 0°C se añadió 2,6-lutidina (546 mg, 5.10 mmol, 3.0 equiv.), y después se añadió gota a gota $tBu_2Si(OTf)_2$ (896 mg, 2.04 mmol, 1.2 equiv.) durante un periodo de 10 min. Después de agitar a esta temperatura durante otros 10 min, la reacción se templó con NH_4Cl (acuoso saturado, 50 ml) y se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:50) para dar el compuesto del título (21, 1.16 g, 1.45 mmol, 85%, dos etapas) como un aceite naranja. 21: Rf = 0.54 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1: 4); $[\alpha]^{25}_D$ = +31.7 (*c* = 1.0, $CHCl_3$); FT-IR (puro): ν_{max} = 2933, 2896, 2859, 1701, 1600, 1560, 1514, 1471, 1399, 1359, 1249, 1157, 1064, 1007, 828, 780 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.50 (s, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.19 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.87 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1 H), 4.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.73 (ddd, *J* = 13.6, 5.0, 3.1 Hz, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.15 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1 H), 1.55 (s, 3 H), 1.14 (s, 9 H), 1.11 (s, 9 H),

0.96 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.4, 159.3, 152.3, 148.9, 146.3, 143.1, 131.2, 130.2, 129.8, 129.6, 115.3, 114.7, 114.6, 113.9, 90.7, 71.3, 71.2, 69.9, 62.7, 55.3, 36.4, 29.6, 26.1, 26.0, 26.0, 21.3, 20.9, 18.7, −4.3, −5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{38}H_{54}IO_7Si_2^+$ [*M*+H] $^+$ 805.2447, encontrado 805.2470.



8

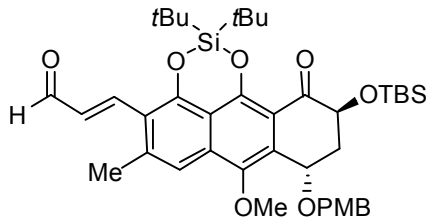
Estannano 8: Se preparó el estannano 8 de acuerdo con el procedimiento original. (Philli *et al.*, 1998) 8: R_f= 0.51 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:8);); ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 6.29 – 6.21 (m, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 1.52 – 1.47 (m, 6 H), 1.34 – 1.27 (m, 6 H), 0.94 – 0.84 (m, 15 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 147.0, 128.3, 66.4, 29.0, 27.3, 13.7, 9.4 ppm. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los reportados en la literatura. (Pilli *et al.*, 1998)



22

Alcohol alílico 22: A una mezcla agitada de yoduro de arilo 21 (1.06 g, 1.32 mmol), CuTC (302 mg, 1.58 mmol, 1.2 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (305 mg, 0.264 mmol, 0.2 equiv) en DMF 26 ml) se añadió estannano 8 (642 mg, 1.85 mmol, 1.4 equiv.).

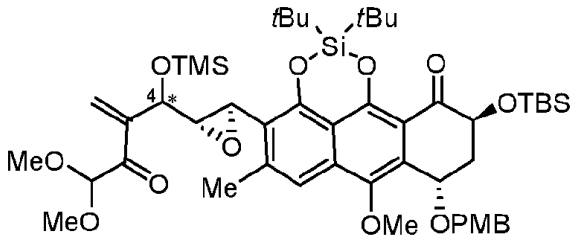
Después de agitar a 110°C durante 12 h, la reacción se enfrió a 25°C, luego se templó con agua (40 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4) para dar el compuesto del título (22, 718 mg, 0.977 mmol, 74%) como una espuma amarilla. 22: R_f= 0.23 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +26.8 (*c* = 0.85, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 3474, 2896, 2934, 2859, 1697, 1608, 1514, 1445, 1371, 1250, 1158, 1124, 1058, 1034, 1010, 938, 880, 829, 781, 662 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.40 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.71 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 6.59 (dt, *J* = 16.1, 5.7 Hz, 1 H), 5.19 (t, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 4.88 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.39 (dd, *J* = 5.7, 1.3 Hz, 2 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.73 (ddd, *J* = 13.5, 5.0, 3.1 Hz, 1 H), 2.52 (s, 3 H), 2.15 (dt, *J* = 13.4, 2.9 Hz, 1 H), 1.13 (s, 9 H), 1.10 (s, 9 H), 0.96 (s, 9 H), 0.25 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.5, 159.3, 150.9, 149.9, 146.2, 134.1, 130.5, 130.3, 129.7, 129.0, 124.4, 120.9, 116.1, 115.3, 114.3, 113.9, 71.4, 71.2, 69.9, 64.9, 62.6, 55.3, 36.5, 26.2, 26.1, 26.0, 22.2, 21. 3, 20.9, 18.7, −4.3, −5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{41}H_{59}O_8Si_2^+$ $[M+H]^+$ 735.3743, encontrado 735.3765.



23

Aldehído 23: A una solución agitada de alcohol alílico 22 (600 mg, 0.799 mmol) en CH_2Cl_2 (8 ml) a 25°C se añadió TEMPO (12.5 mg, 0.08 mmol, 0.1 equiv.) y $PhI(OAc)_2$ (334 mg, 1.04 mmol, 1.3 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 4 h, la reacción se templó con Na_2SO_3 (10% acuoso, 20 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:11) para dar el compuesto del título (23, 539 mg, 0.720 mmol, 89%) como una espuma amarilla. 23: R_f = 0.55 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +18.4 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2934, 2898, 2859, 1685, 1595, 1514, 1471, 1446, 1372, 1249, 1158, 1125, 1060, 1034, 1010, 939, 879, 828, 781, 663 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 9.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1 H), 7.45 (s, 1 H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 7.06 (dd, *J* = 16.1, 7.7 Hz, 1 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.20 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 4.88 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1 H), 4.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 4.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 2.74 (ddd, *J* = 13.8, 4.8, 3.0 Hz, 1 H),

2.62 (s, 3 H), 2.18 – 2.13 (m, 1 H), 1.14 (s, 9 H), 1.11 (s, 9 H), 0.96 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 195.3, 194.3, 159.4, 154.2, 150.1, 146.6, 146.3, 139.4, 132.8, 132.3, 131.5, 130.0, 129.8, 118.1, 116.1, 116.0, 115.2, 71.3, 71.3, 69.8, 62.7, 55.3, 36.3, 26.2, 26.1, 26.0, 22.3, 21.3, 20.9, 18.7, –4.3, –5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{41}H_{57}O_8Si_2^+$ $[M+H]^+$ 733.3585, encontrado 733.3605.



6 (más 4-epi-6)

Epoxi cetona 6 (más 4-epi-6): A una solución agitada de aldehído 23 (800 mg, 1.07 mmol) en $CHCl_3$ (21 ml) y H_2O (1.1 ml) a 25°C se añadió urea•H_2O, (706 mg, 7.49 mmol, 7.0 equiv.) y (*S*)-(–)-α,α-difenil-2-pirrolidina metanol trimetilsilil éter (24, 70.2 mg, 0.218 mmol, 0.2 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 7 h, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con H_2O (2 x 50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida para dar el epóxido crudo 25, que se llevó a la siguiente etapa sin purificación adicional.

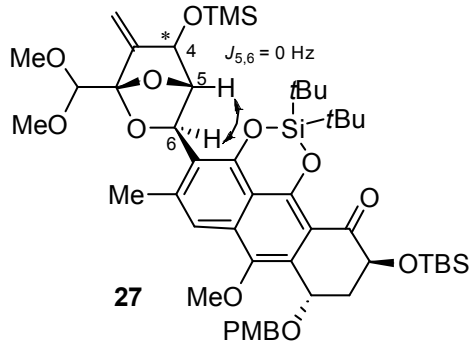
Se añadió a una solución del epóxido crudo 25

anterior en 25 THF (21 ml) a 25°C DABCO (60.0 mg, 0.535 mmol, 0.5 equiv.), 4-nitrofenol (74.8 mg, 0.535 mmol, 0.5 equiv.) y enona 7 (Edwards *et al.*, 2003) (1.39 g, 10.7 mmol, 10 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 12 h, la reacción se diluyó con EtOAc (100 ml). La mezcla resultante se lavó con salmuera (2 x 50 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4→1:2) para dar el alcohol bruto 26 que contiene una serie de productos secundarios no identificados.

El alcohol bruto 26 obtenido anteriormente se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), y se añadió N-trimetilsilimidazol (120 mg, 0.856 mmol, 0.8 equiv.) bajo agitación a 0°C. La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 30 min, y después se concentró a 2 ml a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: CH_2Cl_2:hexanos 1:1:12) para dar el compuesto del título 6 (más C4-epi-6) (355 mg, 0.373 mmol, d.r.ca. 3:1, 36%, tres etapas) como una espuma amarilla. 6 (más C4-epi-6): R_f = 0.56 (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +16.8 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2934, 2898, 2859, 1696, 1614, 1560, 1514, 1471, 1445, 1371, 1250, 1158, 1055, 1010, 938, 879, 829, 780, 662 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.36 (s, 1 H, mayor), 7.32 – 7.30 (m, 5 H, mayor + menor), 6.87 – 6.84 (m, 4 H, mayor +

menor), 6.66 (s, 1 H, mayor), 6.63 (s, 1 H, menor), 6.48 (s, 1 H, mayor), 6.45 (s, 1 H, menor), 5.17 – 5.16 (m, 2 H, mayor + menor), 5.11 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H, mayor), 5.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H, menor), 5.06 (s, 1 H, mayor), 5.01 (s, 1 H, menor), 4.86 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 2 H, mayor + menor), 4.71 (d, *J* = 10.9 Hz, 2 H, mayor + menor), 4.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 2 H, mayor + menor), 4.11 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, mayor), 3.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H, menor), 3.86 (s, 6 H, mayor + menor), 3.79 (s, 6 H, mayor + menor), 3.54 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H, menor), 3.50 (t, *J* = 2.4 Hz, 1 H, mayor), 3.42 (s, 6 H, menor), 3.40 (s, 3 H, mayor), 3.39 (s, 3 H, mayor), 2.71 (ddd, *J* = 13.5, 4.9, 3.1 Hz, 2 H, mayor + menor), 2.58 (s, 3 H, mayor), 2.48 (s, 3 H, menor), 2.17 – 2.12 (m, 2 H, mayor + menor), 1.18 (s, 9 H, mayor), 1.15 (s, 9 H, menor), 1.10 (s, 9 H, menor), 1.10 (s, 9 H, mayor), 0.95 (s, 18 H, mayor + menor), 0.24 (s, 6 H, mayor + menor), 0.15 (s, 9 H, mayor), 0.14 (s, 9 H, menor), 0.14 (s, 6 H, mayor + menor) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.4 (mayor + menor), 193.8 (menor), 193.8 (mayor), 159.3 (mayor + menor), 152.1 (menor), 151.4 (mayor), 149.8 (mayor + menor), 146.1 (mayor), 146.1 (menor), 144.2 (mayor), 144.0 (menor), 141.4 (mayor), 140.5 (menor), 131.4 (mayor), 131.3 (menor), 130.4 (menor), 130.3 (mayor), 130.3 (menor), 130.1 (mayor), 129.7 (mayor + menor), 129.3 (mayor), 129.3 (menor), 119.7 (mayor), 119.6 (menor), 115.7 (menor), 115.7 (mayor), 115.4 (mayor), 115.4 (menor), 114.3 (mayor), 114.2 (menor),

113.8 (mayor + menor), 102.7 (menor), 102.1 (mayor), 71.3 (mayor + menor), 71.2 (mayor + menor), 69.9 (menor), 69.8 (mayor), 67.8 (menor), 67.1 (mayor), 62.6 (mayor + menor), 61.6 (mayor), 61.0 (menor), 55.3 (mayor + menor), 54.6 (menor), 54.4 (menor), 54.3 (mayor), 54.1 (mayor), 52.4 (mayor), 51.5 (menor), 36.5 (mayor), 36.5 (menor), 26.4 (mayor + menor), 26.2 (menor), 26.2 (mayor), 26.0 (mayor + menor), 21.2 (mayor), 21.2 (menor), 21.1 (menor), 21.1 (mayor), 21.0 (mayor), 20.9 (menor), 18.7 (mayor + menor), 0.1 (mayor), 0.0 (menor), −4.3 (mayor + menor), −5.4 (mayor + menor) ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{50}H_{75}O_{12}Si_3^+$ $[M+H]^+$ 951.4561, encontrado 951.4581.

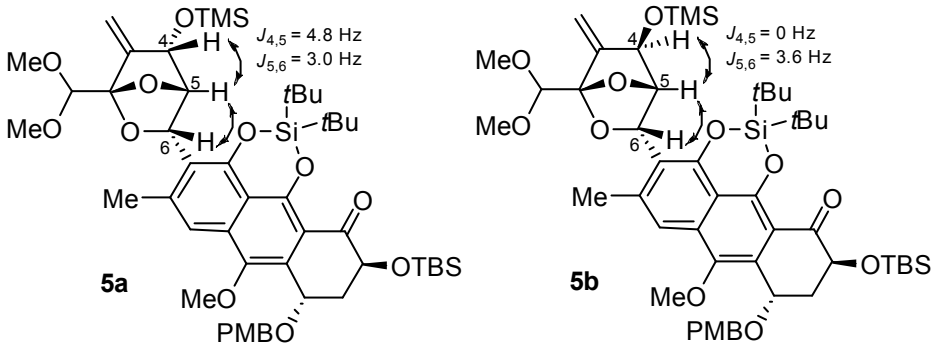


27

Acetal 27 (estereoquímica asignada por estudios constantes de acoplamiento[11]): A una solución agitada de epoxi cetona 6 (más C4-epi-6) (20.1 mg, 0.021 mmol) en CH_2Cl_2 (0.8 ml) a -78°C se añadió gota a gota $SnCl_4$ (0.01 M en CH_2Cl_2, 21 µl, 0.021 mmol, 0,1 equiv). Después de agitar a esta temperatura durante 2 h, la reacción se templó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 2 ml). La mezcla resultante se extrajo con

CH_2Cl_2 (3 x 2 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:13) para dar el compuesto del título (27, más C4-epi-27) (7.3 mg, 0.0076 mmol, d.r.ca. 13:1, 37%) como aceite amarillo. R_f= 0.58 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); 27 (+ C4-epi- 27): R_f = 0.63 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +30.4 (*c* = 0.45, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2952, 2934, 2898, 2859, 1697, 1613, 1562, 1514, 1471, 1445, 1370, 1252, 1159, 1088, 1059, 1011, 954, 890, 830, 661 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz, major isómero) δ = 7.40 (s, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.69 (s, 1 H), 5.60 (d, *J* = 2.2 Hz, 1 H), 5.18 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 5.17 – 5.15 (m, 2 H), 4.86 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1 H), 4.71 – 4.68 (m, 2 H), 4.64 (s, 1 H), 4.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.53 (s, 3 H), 3.50 (s, 3 H), 2.75 – 2.70 (m, 1 H), 2.65 (s, 3 H), 2.17 – 2.12 (m, 1 H), 1.17 (s, 9 H), 1.11 (s, 9 H), 0.95 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.16 (s, 9 H), 0.14 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz, isómero mayor) δ = 194.5, 159.3, 151.7, 150.2, 147.3, 146.0, 142.1, 131.6, 130.3, 129.7, 129.5, 120.3, 116.3, 116.0, 114.3, 113.8, 108.6, 107.6, 104.5, 79.7, 72.9, 71.3, 71.1, 71.1, 69.8, 62.6, 57.1, 56.9, 55.3, 36.6, 26.3, 26.2, 26.0, 22.3, 21.5, 20.9, 18.7, 0.1, −4.3, −5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{50}H_{75}O_{12}Si_3^+$ $[M+H]^+$ 951.4561,

encontrado 951.4576.



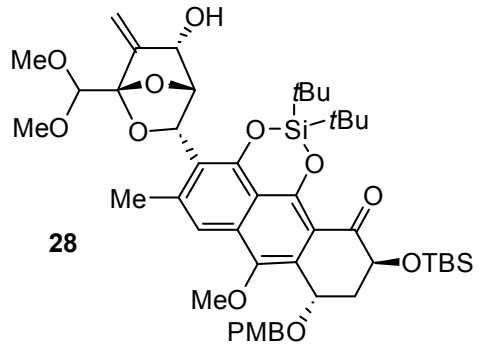
Acetal 5a y 5b: A una solución agitada de epoxi cetona 6 (más 4-epi-6) (140 mg, 0.147 mmol) en CH_2Cl_2 (4.4 ml) a -78°C se le añadió gota a gota BF_3•OEt_2 (0.1 M en CH_2Cl_2, 440 µl, 0.044 mmol, 0.3 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 6 h, la reacción se templó secuencialmente con Et_3N (40 µl) y $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:20) para dar el compuesto del título (5a, 75.0 mg, 0.079 mmol, 54%; 5b, 25.0 mg, 0.026 mmol, 18%) como una espuma amarilla.

5a (estereoquímica asignada mediante estudios constantes de acoplamiento [Padwa *et al.*, 1991; Kraehenbuehl *et al.*, 1995; Kraehenbuehl *et al.*, 1998; Muthusamy *et al.*, 2002]): R_f = 0.68 (silica gel, EtOAc:hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +168.8 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2934, 2897,

2859, 1697, 1609, 1559, 1514, 1471, 1445, 1398, 1369, 1250, 1161, 1110, 1052, 1032, 999, 892, 878, 827, 731, 661 cm^{-1}; ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.31 (s, 1 H), 7.29 (d, *J* = 9.1 Hz, 2 H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.70 (d, *J* = 3.1 Hz, 1 H), 5.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 5.23 (t, *J* = 2.7 Hz, 1 H), 5.06 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 4.96 (dd, *J* = 4.2, 3.0 Hz, 1 H), 4.87 – 4.84 (m, 2 H), 4.71 – 4.69 (m, 2 H), 4.60 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.73 (ddd, *J* = 13.5, 4.9, 3.1 Hz, 1 H), 2.66 (s, 3 H), 2.14 (dt, *J* = 13.4, 2.7 Hz, 1 H), 1.14 (s, 9 H), 1.06 (s, 9 H), 0.96 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), –0.33 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.4, 159.3, 149.3, 148.8, 146.7, 146.2, 141.6, 130.2, 130.1, 129.8, 120.8, 116.8, 115.0, 113.9, 108.8, 106.6, 102.2, 79.9, 79.8, 73.2, 71.4, 71.1, 70.1, 62.7, 56.2, 55.7, 55.3, 36.4, 26.5, 26.3, 26.0, 24.1, 21.7, 20.5, 18.7, –0.4, –4.3, –5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{50}H_{74}NaO_{12}Si_3^+$ $[M+Na]^+$ 973.4370, encontrado 973.4380.

5b (estereoquímica asignada mediante estudios constantes de acoplamiento [Padwa *et al.*, 1991; Kraehenbuehl *et al.*, 1995; Kraehenbuehl *et al.*, 1998; Muthusamy *et al.*, 2002]): R_f = 0.65 (silica gel, EtOAc:hexanes 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +165.8 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2935, 2860, 1698, 1610, 1560, 1514, 1471, 1445, 1399, 1371, 1250, 1162, 1059, 1033, 1012, 938, 885, 840, 828, 781, 662 cm^{-1}; ^{1}H NMR

($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.34 (s, 1 H), 7.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.60 (s, 1 H), 5.46 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H), 5.20 (t, *J* = 2.6 Hz, 1 H), 5.16 (s, 1 H), 5.04 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 4.96 (s, 1 H), 4.87 (dd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1 H), 4.74 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 4.64 (d, *J* = 10.7 Hz, 1 H), 4.17 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.73 (ddd, *J* = 13.5, 4.7, 3.2 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.15 (dt, *J* = 13.4, 2.6 Hz, 1 H), 1.14 (s, 9 H), 1.06 (s, 9 H), 0.96 (s, 9 H), 0.24 (s, 3 H), 0.14 (s, 3 H), −0.06 (s, 9 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.5, 159.4, 150.2, 149.8, 149.2, 146.2, 139.9, 130.5, 130.1, 129.9, 129.0, 119.2, 117.6, 115.3, 114.4, 113.9, 109.5, 107.0, 101.4, 85.4, 77.4, 71.3, 71.2, 70.0, 62.7, 56.2, 55.3, 55.0, 36.3, 26.4, 26.3, 26.0, 23.9, 21.7, 20.6, 18.7, 0.5, −4.3, −5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{50}H_{75}O_{12}Si_2^+$ $[M+H]^+$ 951.4561, encontrado 951.4586.

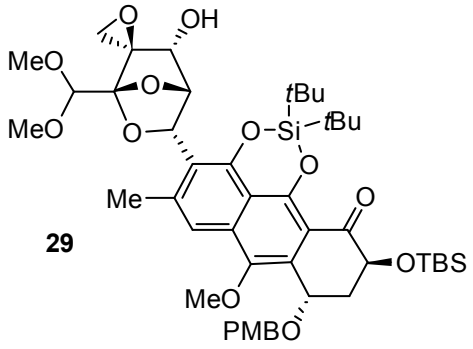


28

Alcohol alílico 28: Se disolvió el acetal 5a (52.2 mg, 0.548 mmol) en una solución de TFA (0.1 M en THF: H_2O 5:1, 5.5 ml). Después de agitar a 25°C durante 5 h, la reacción se

templó con $NaHCO_3$ (acuoso saturado, 10 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:10→1:4) para dar el compuesto del título (28, 31.0 mg, 0.035 mmol, 65%) como una espuma amarilla y material de partida recuperado (5a, 12.5 mg, 0.013 mmol, 24%). 28: R_f= 0.61 (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:2); $[\alpha]^{25}_D$ = +134.5 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 3497, 2934, 2898, 2859, 1697, 1610, 1559, 1514, 1471, 1445, 1398, 1372, 1249, 1162, 1087, 1053, 1033, 937, 827, 781, 661 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.37 (s, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 3 H), 5.66 (d, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 5.53 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1 H), 5.21 – 5.19 (m, 2 H), 4.88 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 2 H), 4.84 (s, 1 H), 4.72 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.65 – 4.64 (m, 2 H), 4.61 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 2.74 – 2.68 (m, 1 H), 2.68 (s, 3 H), 2.14 (dt, *J* = 13.6, 2.6 Hz, 1 H), 1.15 (s, 9 H), 1.09 (s, 9 H), 0.95 (s, 9 H), 0.23 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.5, 159.3, 150.1, 149.1, 147.3, 146.1, 138.6, 130.8, 130.2, 129.7, 129.3, 119.3, 118.3, 115.3, 114.5, 113.8, 108.7, 107.5, 102.2, 79.5, 79.2, 75.2, 71.3, 71.2, 69.8, 62.7, 56.3, 55.8, 55.3, 36.4, 26.2, 26.0, 24.7, 21.5, 20.9,

18.7, −4.3, −5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{47}H_{67}O_{12}Si_2^+$ [*M*+H]$^+$ 879.4166, encontrado 879.4177.



29

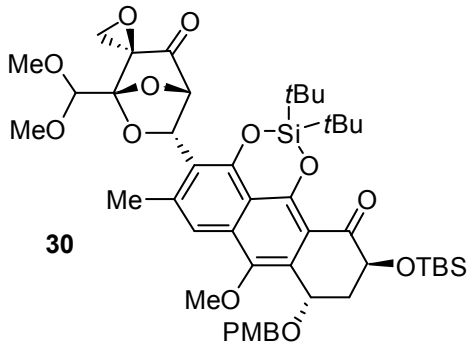
Alcohol epoxi 29: A una solución agitada del alcohol alílico 28 (30.1 mg, 0.034 mmol) en acetona (1.0 ml) a 25°C se añadió secuencialmente OsO_4 (0.08 M ac., 85 μl, 0.068 mmol, 0.2 equiv) y NMO (0.48 M ac., 283 μl, 0.136 mmol, 4.0 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 12 h, la reacción se templó con Na_2SO_3 (10% acuoso, 10 ml). La mezcla resultante se agitó durante otros 30 min, después se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 1:2) para dar el intermedio de triol (26.3 mg, 0.029 mmol) como una espuma amarilla.

Se añadió a una solución agitada del intermedio de triol anterior (26.3 mg, 0.029 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 ml) a 25°C Et_3N (14.6 mg, 0.144 mmol, 5.0 equiv.), DMAP (2.0 mg, 0.0144 mmol, 0.5 equiv.) y TsCl (16.4 mg, 0.144 mmol, 5.0 equiv.),

secuencialmente. Después de agitar a esta temperatura durante 5 h, la reacción se extinguió con NH_4Cl (acuoso saturado, 5 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml), y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:2) para dar el correspondiente intermedio tosilato primario (31.0 mg, 0.029 mmol) como una espuma amarilla.

A una solución agitada del intermedio tosilato anterior (31.0 mg, 0.029 mmol) en MeOH (1.0 ml) a 25°C se añadió K_2CO_3 (8.0 mg, 0.058 mmol, 2.0 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se sometió directamente a cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc: hexanos 4:1) para dar el compuesto del título (29, 25.0 mg, 0.028 mmol, 82%, tres etapas) como una espuma amarilla. 29: R_f= 0.52 (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:2); $[\alpha]^{25}_D$ = +106.5 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 3487, 2934, 2859, 1696, 1610, 1560, 1514, 1471, 1445, 1399, 1371, 1249, 1162, 1079, 1055, 1003, 978, 828, 662 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.39 (s, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.85 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.66 (d, *J* = 2.8 Hz, 1 H), 5.40 (dd, *J* = 4.8, 3.3 Hz, 1 H), 5.19 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 4.86 (dd, *J* = 12.3, 5.1 Hz, 1 H), 4.73 (s, 1 H), 4.71 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.31 (dd, *J* =

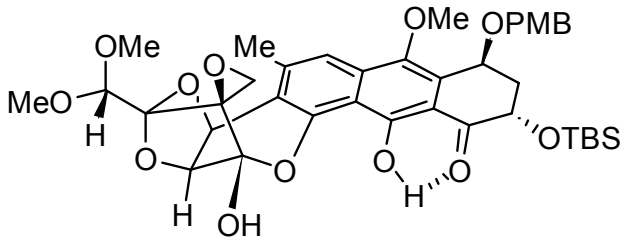
9.1, 5.1 Hz, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.78 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.55 (s, 3 H), 3.29 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.07 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 2.73 – 2.71 (m, 4 H), 2.14 (dt, *J* = 13.6, 2.5 Hz, 1 H), 1.15 (s, 9 H), 1.09 (s, 9 H), 0.95 (s, 9 H), 0.23 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 194.5, 159.2, 150.0, 149.1, 146.1, 138.9, 130.7, 130.2, 129.6, 129.4, 118.7, 118.1, 115.3, 114.6, 113.8, 108.0, 100.1, 79.3, 78.0, 76.2, 71.3, 71.1, 69.7, 67.9, 62.7, 56.7, 56.1, 55.3, 47.6, 36.5, 26.3, 26.3, 26.0, 24.0, 21.5, 20.8, 18.7, –4.3, –5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{47}H_{67}O_{13}Si_2^+$ $[M+H]^+$ 895.4136, encontrado 895.4115.



30

Ceto epóxido 30: A una solución agitada del alcohol epoxi 29 (30.0 mg, 0.034 mmol) en CH_2Cl_2 a 25°C se añadió NMO•H_2O (13.6 mg, 0.101 mmol, 3.0 equiv.) y TPAP (2.4 mg, 0.007 mmol, 0.2 equiv.). La mezcla de reacción resultante se agitó a esta temperatura durante 1 h, y después se sometió directamente a cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:4) para dar el compuesto del título (30, 27.8 mg, 0.031 mmol, 93%) como una espuma amarilla. 30:

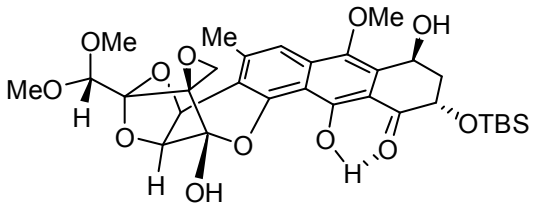
R_f= 0.51 (gel de sílice, EtOAc:hexanos 1:4); $[\alpha]^{25}_D$ = +192.9 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2934, 2859, 1788, 1702, 1611, 1514, 1471, 1445, 1373, 1250, 1162, 1082, 1045, 1010, 827, 662 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 7.33 (s, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H), 5.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 5.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 5.19 (br s, 1 H), 4.88 – 4.85 (m, 2 H), 4.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 3.58 (s, 3 H), 3.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 2.74 – 2.70 (m, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 2.15 – 2.11 (m, 1 H), 1.17 (s, 9 H), 1.09 (s, 9 H), 0.95 (s, 9 H), 0.23 (s, 3 H), 0.13 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 202.1, 194.5, 159.2, 150.3, 149.1, 146.1, 138.8, 131.0, 130.2, 129.7, 129.6, 118.0, 117.1, 115.3, 114.6, 113.8, 107.5, 99.9, 82.0, 78.0, 71.3, 71.1, 69.7, 62.7, 61.8, 57.1, 56.2, 55.3, 50.1, 36.4, 26.3, 26.2, 26.0, 23.8, 21.5, 20.8, 18.7, –4.3, –5.4 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{47}H_{65}O_{13}Si_2^+$ $[M+H]^+$ 893.3958, encontrado 893.3934. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los reportados en la literatura. (Švenda *et al.*, 2011).



31

Hemiacetal 31: A una solución agitada de ceto epóxido 30 (20.1 mg, 0.0225 mmol) en CH_3CN (1.0 ml) a 25°C se añadió $Et_3N•3HF$ (10.0 mg, 0.061 mmol, 3.0 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 15 min, la reacción se templó con $NaHCO_3$ (5% acuoso, 5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con H_2O (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 2:1) para dar el compuesto del título (31, 15.0 mg, 0.0199 mmol, 88%) como una espuma naranja. 31: R_f= 0.42 (gel de sílice, EtOAc: hexanos 2:1); $[\alpha]^{25}_D$ = +200.3 (*c* = 1.0, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 3412, 2952, 2930, 2855, 1620, 1570, 1514, 1390, 1124, 1067, 1033, 983, 945, 870, 836, 778 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 14.78 (s, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H), 5.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 5.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H), 4.94 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1 H), 4.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.69 (s, 1 H), 4.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H), 4.48 (br s, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.61 (s, 3 H), 3.46 (s, 3 H), 3.09 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 2.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 2.71 (ddd, *J* = 13.4, 5.0, 3.4 Hz, 1 H), 2.57 (s, 3 H), 2.18 (td, *J* = 13.4, 2.3 Hz, 1 H), 0.96 (s, 9 H), 0.23 (s, 3 H), 0.16 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 203.3, 162.6, 159.3, 151.4, 144.1, 141.8, 135.1, 130.1,

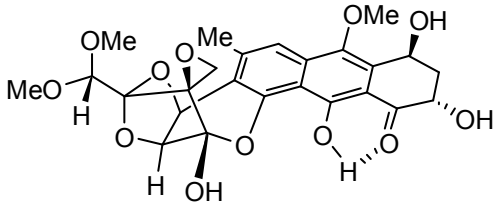
129.5, 127.6, 116.4, 114.9, 114.6, 113.9, 108.6, 103.8, 100.1, 98.5, 73.2, 70.9, 69.7, 69.3, 69.2, 68.9, 62.7, 57.0, 56.7, 55.3, 50.4, 36.2, 25.9, 20.4, 18.6, −4.4, −5.3 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{39}H_{49}O_{13}Si^{+}$ $[M+H]^{+}$ 753.2937, encontrado 753.2952. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los reportados en la literatura. (Švenda *et al.*, 2011).



32

Hidroxi hemiacetal 32: A una solución agitada de hemiacetal 31 (15.2 mg, 0.0202 mmol) en CH_2Cl_2 (1.0 ml) y H_2O (0.1 ml) a 25°C en un matraz de reacción protegido de luz usando papel aluminio se añadió DDQ (6.9 mg, 0.0303 mmol, 1.5 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 3 h, la reacción se templó con salmuera (5 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna instantánea (gel de sílice, EtOAc:hexanos 3:1) para dar el compuesto del título (31, 11.9 mg, 0.0187 mmol, 93%) como una espuma naranja. 32: R_f= 0.70 (gel de sílice, EtOAc); $[\alpha]^{25}_{D}$ = +131.5 (*c* = 0.2, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2930, 2854, 1620, 1570, 1514, 1444, 1390, 1250, 1157, 1124, 1067, 983, 871, 837, 779 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$,

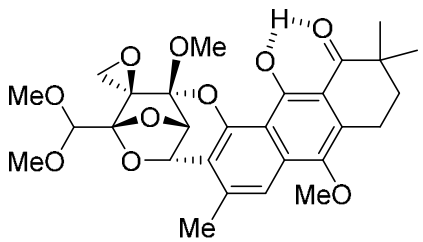
600 MHz) δ = 14.63 (s, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 5.42 (t, *J* = 3.0 Hz, 1 H), 5.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.88 (dd, *J* = 11.7, 4.9 Hz, 1 H), 4.83 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H), 4.70 (s, 1 H), 4.42 (br s, 1 H), 3.91 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.13 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 2.60 (s, 3 H), 2.53 (br s, 1 H), 2.49 (dt, *J* = 13.5, 4.5 Hz, 1 H), 2.34 (dt, *J* = 13.6, 3.4 Hz, 1 H), 0.94 (s, 9 H), 0.21 (s, 3 H), 0.16 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 202.8, 162.4, 151.5, 143.8, 142.0, 135.2, 129.6, 116.1, 114.8, 114.6, 107.9, 103.9, 100.1, 98.5, 73.2, 69.6, 69.4, 69.3, 62.6, 57.0, 56.6, 50.5, 38.6, 25.8, 20.4, 18.5, −4.5, −5.3 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{31}H_{41}O_{12}Si^+$ $[M+H]^+$ 633.2362, encontrado 633.2344.



1: DC-45-A2

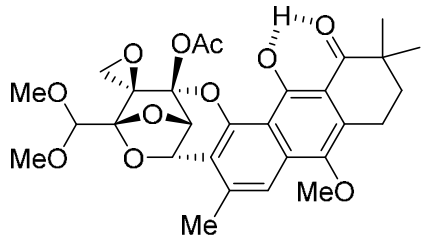
DC-45A2 (1): A una solución agitada de la cetona 31 (10.2 mg, 0.0161 mmol) en CH_3CN (1.0 ml) a 25°C en un matraz de reacción protegido de la luz usando papel aluminio se añadió $Et_3N•3HF$ (49.0 mg, 0.30 mmol, 20 equiv.). Después de agitar a esta temperatura durante 12 h, la reacción se templó con $NaHCO_3$ (5% acuoso, 5 ml) y se diluyó con EtOAc (10 ml). La mezcla resultante se lavó secuencialmente con agua (5 ml) y salmuera (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró a

presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Atlantis Prep T3 OBD, 5 µm, 19 x 150 mm, detección UV a 271 nm, elución isocrática con 20% de MeCN en H_2O, caudal: 10 ml/min, 32→34 min) para dar DC-45-A2 (1, 7.2 mg, 0.0138 mmol, 86%) como un sólido naranja. 1: R_f = 0.21-0.62 (cola, gel de sílice, EtOAc); $[\alpha]^{25}_D$ = +182 (*c* = 0.3, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 3364, 2961, 2926, 2853, 1621, 1571, 1446, 1387, 1099, 1067, 1014, 940, 801 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 14.00 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 5.45 (s, 1 H), 5.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H), 4.92 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1 H), 4.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H), 4.71 (s, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.62 (s, 3 H), 3.47 (s, 3H), 3.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H), 2.74 – 2.70 (m, 1 H), 2.62 (s, 3 H), 2.21 – 2.16 (m, 1 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 203.2, 162.3, 151.7, 144.4, 142.7, 135.7, 129.4, 116.4, 115.0, 114.7, 107.1, 103.9, 100.1, 98.6, 73.2, 69.6, 69.3, 67.7, 62.8, 61.9, 57.0, 56.7, 50.5, 36.9, 20.5 ppm; HRMS (ESI-TOF) calc. para $C_{25}H_{27}O_{12}^+$ $[M+H]^+$ 519.1497, encontrado 519.1482. Todos los datos espectroscópicos fueron consistentes con los reportados en la literatura. (Švenda *et al.*, 2011).



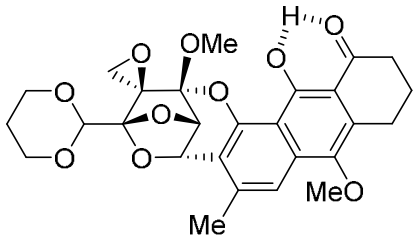
KCN-Trox5: $[\alpha]^{25}_D$ = +190.9 (*c* = 0.23, CH_2Cl_2); FT-IR

(puro): ν_{max} = 2926, 2852, 1622, 1570, 1446, 1390, 1225, 1193, 1113, 1078, 1043, 1006, 974, 801 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 15.04 (s, 1H), 7.42 (s, 1 H), 5.22 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 4.81 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.79 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.45 (s, 3 H), 3.05 (dd, *J* = 5.0, 7.2 Hz, 2 H), 2.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 2.88 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 2.59 (s, 3 H), 1.95 (dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz, 2 H), 1.30 (s, 3 H), 1.29 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 209.5, 163.5, 151.4, 142.2, 141.6, 135.1, 129.9, 115.5, 113.4, 113.1, 109.5, 104.5, 102.0, 99.9, 71.4, 69.2, 60.8, 57.1, 56.7, 52.8, 41.6, 35.6, 25.1, 25.0, 20.4, 19.6 ppm.

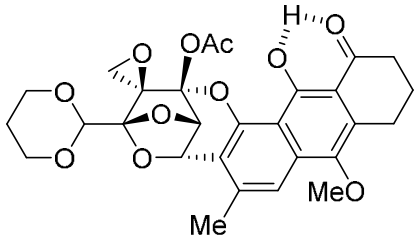


KCN-Trox6: $[\alpha]^{25}_D$ = +201.7 (*c* = 0.18, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2926, 1767, 1622, 1569, 1446, 1391, 1211, 1089, 1044, 990, 868, 803 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 14.88 (s, 1H), 7.43 (s, 1 H), 5.60 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 5.26 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 4.75 (s, 1 H), 3.78 (s, 3 H), 3.63 (s, 3 H), 3.47 (s, 3 H), 3.05-3.01 (m, 3 H), 2.96 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 2.58 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H),1.96-1.89 (m, 1 H), 1.28 (s, 3 H), 1.26 (s, 3 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 209.3, 169.0, 163.5, 150.9, 142.1, 141.3, 135.1, 130.0, 115.8, 113.1, 112.6, 109.6, 103.9, 100.9, 99.7, 71.1, 69.3, 69.1,

60.8, 56.8, 56.2, 48.0, 41.5, 35.6, 25.1, 25.0, 21.8, 20.3, 19.6 ppm.



KCN-Trox8: R_f = 0.77 (silica gel, EtOAc:hexanos 1:1); $[\alpha]^{25}_D$ = +268.8 (*c* = 0.08, CH_2Cl_2); FT-IR (puro): ν_{max} = 2920, 1620, 1570, 1445, 1389, 1236, 1180, 1094, 1074, 1014, 918 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 14.80 (s, 1H), 7.43 (s, 1 H), 5.26 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 4.84 (d, *J* = 4.2 Hz, 1 H), 4.29 (dd, *J* = 4.8, 11.4 Hz, 1 H), 4.12 (dd, *J* = 4.8, 11.4 Hz, 1 H), 3.89 (dt, *J* = 3.0, 12.6 Hz, 1 H), 3.80-3.76 (m, 4 H), 3.74 (s, 3 H), 3.08-2.99 (m, 1 H), 2.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 2.87 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2 H), 2.61 (s, 3 H), 2.26-2.17 (m, *J* = 1 H), 2.11-2.07 (m, *J* = 2 H), 1.37 (d, *J* = 13.7 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 204.4, 163.01, 151.5, 142.4, 142.0, 135.2, 130.2, 115.6, 113.2, 113.2, 111.0, 103.1, 102.0, 96.3, 71.5, 69.2, 69.0, 67.5, 67.4, 60.9, 52.8, 38.8, 25.6, 23.6, 22.1, 20.7 ppm.



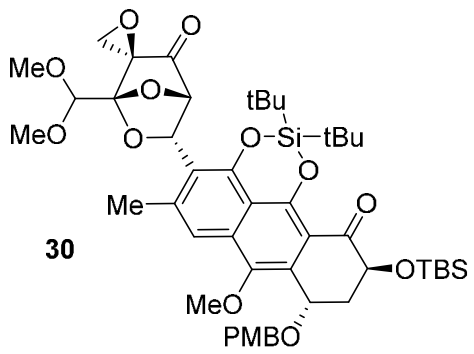
KCN-Trox9: $[\alpha]^{25}_D$ = +181.8 (*c* = 0.11, CH_2Cl_2); FT-IR

(puro): ν_{max} = 2923, 1767, 1621, 1571, 1445, 1389, 1347, 1234, 1212, 1180, 1097, 1010, 984, 923, 876 cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz) δ = 14.80 (s, 1H), 7.44 (s, 1 H), 5.62 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 5.30 (d, *J* = 4.1 Hz, 1 H), 5.08 (s, 1 H), 4.30 (dd, *J* = 2.4, 11.8 Hz, 1 H), 4.15 (dd, *J* = 4.9, 11.5 Hz, 1 H), 3.90 (dt, *J* = 2.5, 12.2 Hz, 1 H), 3.79 (dt, *J* = 2.5, 12.1 Hz, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.03-2.98 (m, 4 H), 2.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.25-2.19 (m, *J* = 1 H), 2.09-2.05 (m, *J* = 2 H), 1.39 (d, *J* = 13.6 Hz, 1 H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz) δ = 204.3, 168.9, 163.0, 151.0, 142.3, 141.7, 135.3, 130.3, 116.0, 113.0, 112.7, 111.1, 102.6, 110.8, 96.3, 71.2, 69.5, 69.0, 67.5, 67.4, 60.9, 48.0, 38.8, 25.5, 23.6, 22.1, 21.8, 20.6 ppm.

EJEMPLO 4

Comparación estructural ^1H y ^{13}C para Švenda, *et al.*

Comparación de datos espectroscópicos ^1H y ^{13}C NMR de ceto epóxido 30 (Švenda, *et al.* y aquí)



30

CUADRO 1a

Comparación de datos espectroscópicos ^{1}H NMR

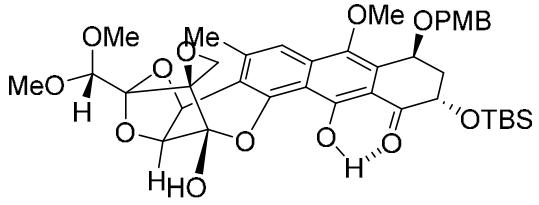
Datos de Švenda, *et al.* ($CDCl_3$, 500 MHz)	**Datos de este trabajo ($CDCl_3$, 600 MHz)**	Δδ **(ppm)**
7.33 (s, 1 H)	7.33 (s, 1 H)	0.00
7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H)	7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H)	0.00
6.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H)	6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H)	0.00
5.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)	5.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H)	0.00
5.44 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)	5.45 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H)	−0.01
5.19 (dd, *J* = 3.0, 2.5 Hz, 1 H)	5.19 (br s, 1 H)	0.00
4.86 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1 H)	4.88 – 4.85 (m, 2 H)	–
4.85 (s, 1 H)		
4.70 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H)	4.70 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H)	0.00
4.60 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H)	4.60 (d, *J* = 10.9 Hz, 1 H)	0.00
3.87 (s, 3 H)	3.87 (s, 3 H)	0.00
3.79 (s, 3 H)	3.79 (s, 3 H)	0.00
3.69 (s, 3 H)	3.69 (s, 3 H)	0.00
3.58 (s, 3 H)	3.58 (s, 3 H)	0.00
3.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H)	3.39 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H)	0.00
3.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H)	3.10 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H)	0.00
2.74 – 2.70 (m, 1 H)	2.74 – 2.70 (m, 1 H)	0.00
2.59 (s, 3 H)	2.59 (s, 3 H)	0.00
2.16 – 2.10 (m, 1 H)	2.15 – 2.11 (m, 1 H)	–
1.17 (s, 9 H)	1.17 (s, 9 H)	0.00
1.09 (s, 9 H)	1.09 (s, 9 H)	0.00
0.95 (s, 9 H)	0.95 (s, 9 H)	0.00
0.23 (s, 3 H)	0.23 (s, 3 H)	0.00
0.13 (s, 3 H)	0.13 (s, 3 H)	0.00

CUADRO 1b

Comparación de datos espectroscópicos ^{13}C NMR

Datos de Švenda, *et al.* ($CDCl_3$, 125 MHz)	**Datos de este trabajo ($CDCl_3$, 150 MHz)**	**$\Delta\delta$ (ppm)**
202.1	202.1	0.0
194.5	194.5	0.0
159.3	159.2	0.1
150.3	150.3	0.0
149.1	149.1	0.0
146.1	146.1	0.0
138.8	138.8	0.0
131.0	131.0	0.0
130.3	130.2	0.1
129.7	129.7	0.0
129.6	129.6	0.0
118.0	118.0	0.0
117.1	117.1	0.0
115.3	115.3	0.0
114.6	114.6	0.0
113.8	113.8	0.0
107.5	107.5	0.0
99.9	99.9	0.0
82.0	82.0	0.0
78.0	78.0	0.0
71.3	71.3	0.0
71.1	71.1	0.0
69.7	69.7	0.0
62.8	62.7	0.1
61.8	61.8	0.0
57.1	57.1	0.0
56.2	56.2	0.0
55.3	55.3	0.0
50.1	50.1	0.0
36.4	36.4	0.0
26.3	26.2	0.1
26.2	26.2	0.0
26.0	26.0	0.0
23.8	23.8	0.0
21.5	21.5	0.0
20.9	20.8	0.1
18.7	18.7	0.0
−4.3	−4.3	0.0
−5.4	−5.4	0.0

Comparación de datos espectroscópicos ^{1}H y ^{13}C NMR de hemiacetal 31 (Švenda, *et al.* y aquí)



31

CUADRO 2a

Comparación de datos espectroscópicos ^{1}H NMR

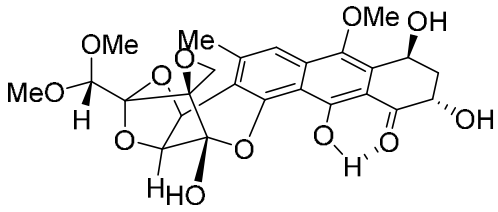
Datos de Švenda, *et al.* ($CDCl_3$, 500 MHz)	**Datos de ester trabajo ($CDCl_3$, 600 MHz)**	**Δδ (ppm)**
14.81 (s, 1 H)	14.78 (s, 1 H)	0.03
7.47 (s, 1 H)	7.41 (s, 1 H)	0.06
7.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 2 H)	7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H)	0.01
6.87 (d, *J* = 9.0 Hz, 2 H)	6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H)	0.01
5.26 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)	5.25 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)	0.01
5.18 (dd, *J* = 3.0, 2.0 Hz, 1 H)	5.16 (t, *J* = 2.5 Hz, 1 H)	0.02
4.95 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1 H)	4.94 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1 H)	0.01
4.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)	4.88 (d, *J* = 4.0 Hz, 1 H)	−0.04
4.69 (d, *J* = 10.5 Hz, 1 H)	4.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H)	0.00
4.70 (s, 1 H)	4.69 (s, 1 H)	0.01
4.58 (d, *J* = 11.5 Hz, 1 H)	4.58 (d, *J* = 11.0 Hz, 1 H)	0.00
4.31 (s, 1 H)	4.48 (s, 1 H)	−0.17
3.83 (s, 3 H)	3.81 (s, 3 H)	0.02
3.80 (s, 3 H)	3.79 (s, 3 H)	0.01
3.62 (s, 3 H)	3.61 (s, 3 H)	0.01
3.46 (s, 3 H)	3.46 (s, 3 H)	0.00
2.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H)	2.95 (d, *J* = 5.3 Hz, 1 H)	0.03
2.74 – 2.69 (m, 1 H)	2.71 (ddd, *J* = 13.4, 5.0, 3.4 Hz, 1 H)	–
2.60 (s, 3 H)	2.57 (s, 3 H)	0.03
2.20 – 2.15 (m, 1 H)	2.18 (dt, *J* = 13.4, 2.3 Hz, 1 H)	–
0.96 (s, 9 H)	0.96 (s, 9 H)	0.00
0.23 (s, 3 H)	0.23 (s, 3 H)	0.00
0.16 (s, 3 H)	0.16 (s, 3 H)	0.00

CUADRO 2b

Comparación de datos espectroscópicos ^{13}C NMR

Datos de Švenda, *et al.* ($CDCl_3$, 125 MHz)	Datos de este trabajo ($CDCl_3$, 150 MHz)	Δδ (ppm)
203.2	203.3	−0.1
162.6	162.6	0.0
159.3	159.3	0.0
151.3	151.4	−0.1
144.0	144.1	−0.1
141.8	141.8	0.0
135.0	135.1	−0.1
130.1	130.0	0.1
129.5	129.5	0.0
127.5	127.6	−0.1
116.3	116.4	−0.1
114.8	114.9	−0.1
114.7	114.6	0.1
113.8	113.9	−0.1
108.5	108.6	−0.1
103.8	103.8	0.0
100.1	100.1	0.0
98.5	98.5	0.0
73.2	73.2	0.0
70.9	70.9	0.0
69.7	69.7	0.0
69.2	69.3	−0.1
69.2	69.2	0.0
68.9	68.9	0.0
62.7	62.7	0.0
56.9	57.0	−0.1
56.6	56.7	−0.1
55.2	55.3	−0.1
50.3	50.4	−0.1
36.1	36.2	−0.1
25.9	25.9	0.0
20.4	20.4	0.0
18.6	18.6	0.0
−4.4	−4.4	0.0
−5.4	−5.4	0.0

Comparación de datos espectroscópicos ^{1}H y ^{13}C NMR de DC-45-A2 (Švenda, *et al.* y aquí)



1: DC-45-A2

CUADRO 3a

Comparación de datos espectroscópicos ^{1}H NMR

Datos de Švenda, *et al.* ($CDCl_3$, 500 MHz)	**Datos de este trabajo ($CDCl_3$, 600 MHz)**	Δδ **(ppm)**
13.99 (s, 1 H)	14.00 (s, 1 H)	−0.01
7.43 (s, 1 H)	7.46 (s, 1 H)	−0.03
5.45 (s, 1 H)	5.45 (s, 1 H)	0.00
5.25 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H)	5.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 1 H)	−0.01
4.91 (dd, *J* = 12.6, 4.8 Hz, 1 H)	4.92 (dd, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1 H)	−0.01
4.85 (d, *J* = 3.6 Hz, 1 H)	4.84 (d, *J* = 3.8 Hz, 1 H)	0.01
4.71 (s, 1 H)	4.71 (s, 1 H)	0.00
4.58 (br s, 1 H)	–	–
3.92 (s, 3 H)	3.92 (s, 3 H)	0.00
3.62 (s, 3 H)	3.62 (s, 3 H)	0.00
3.47 (s, 3 H)	3.47 (s, 3 H)	0.00
3.13 (d, *J* = 4.8 Hz, 1 H)	3.15 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H)	−0.02
3.02 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H)	3.03 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H)	−0.01
2.74 – 2.70 (m, 1 H)	2.74 – 2.70 (m, 1 H)	–
2.61 (s, 3 H)	2.62 (s, 3 H)	−0.01
2.33 (br s, 1 H)	–	–
2.21 – 2.17 (m, 1 H)	2.21 – 2.16 (m, 1 H)	–

CUADRO 3b

Comparación de datos espectroscópicos ^{13}C NMR

Datos de Švenda, *et al.* ($CDCl_3$, 125 MHz)	**Datos de este trabajo ($CDCl_3$, 150 MHz)**	**Δδ (ppm)**
203.3	203.2	0.1
162.2	162.3	−0.1
151.6	151.7	−0.1
144.4	144.4	0.0
142.6	142.7	−0.1
135.6	135.7	−0.1
129.3	129.4	−0.1
116.3	116.4	−0.1
115.0	115.0	0.0
114.5	114.7	−0.2
107.2	107.1	0.1
103.9	103.9	0.0
100.1	100.1	0.1
98.7	98.6	0.0
73.3	73.2	0.1
69.5	69.6	−0.1
69.2	69.3	−0.1
67.7	67.7	0.0
62.9	62.8	0.1
61.8	61.9	−0.1
57.0	57.0	0.0
56.6	56.7	−0.1
50.3	50.5	−0.2
37.0	36.9	0.1
20.5	20.5	0.0

EJEMPLO 5

Actividad biológica

A. Ensayo de citotoxicidad

Las células se cultivaron en un matraz T75 hasta una confluencia del 50-80% y se cosecharon con tripsina en una suspensión de una sola célula. Se sembraron quinientas (500) células por pozo en placas de cultivo de tejidos en medio de cultivo de 50 µl/pozo y se incubaron a 37°C durante

18-24 horas. Los compuestos se diluyeron en 400 x las concentraciones finales deseadas en DMSO. Las diluciones en serie en DMSO se diluyeron entonces en medio de cultivo para una concentración final de DMSO de 0.25% y se añadió 50 µl/pozo de la dilución final a las células (Vf= 100 µl). Tras el recubrimiento y tratamiento, las células se regresaron a la incubadora durante 72 horas adicionales. El reactivo CellTiter-Glo se preparó según las instrucciones del fabricante y se añadió a 100 µl/pozo a los cultivos. CellTiter-Glo permite la enumeración relativa de células metabólicamente activas mediante la cuantificación de las concentraciones intracelulares de ATP. Después de 5 minutos de incubación con CellTiter-Glo a temperatura ambiente, se transfirieron 125 µl/pozo de solución de Cell Titer Glo/lisado celular a placas de ensayo negras, que después se leyeron en un luminómetro en 30 minutos. Las lecturas de luminescencia obtenidas de cultivos que no recibieron ningún tratamiento (solo medio de cultivo celular) se fijaron como control al 100% y todos los demás valores de luminiscencia se normalizaron a estos controles (por ejemplo, RLU normalizada, unidad de luminiscencia relativa).

B. Líneas celulares usadas en el ensayo

Las células MES SA y MES SA/Dx son sarcoma uterino. La línea celular de MES SA Dx se generó a partir de MES SA

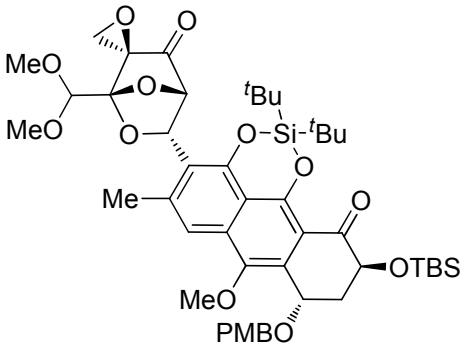
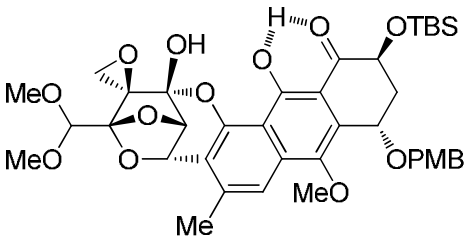
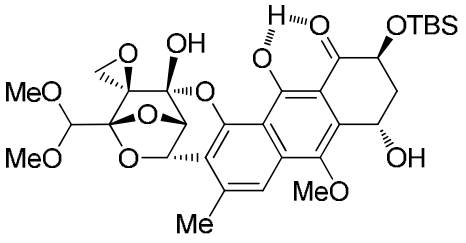
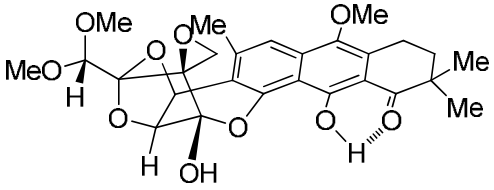
para lograr una sobreregulación de MDR1. Las células MES-SA/Dx exhiben marcada resistencia cruzada a una serie de agentes quimioterapéuticos (incluyendo daunorrubicina, dactinomicina, vincristina, taxol, colchicina) y resistencia cruzada moderada a mitomicina C y melfalán. Las células 293T son una línea celular de riñón embrionario humano.

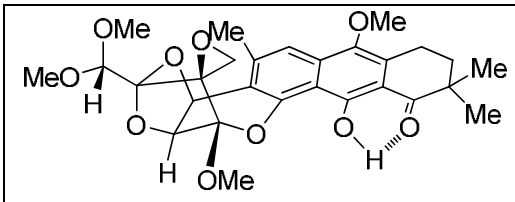
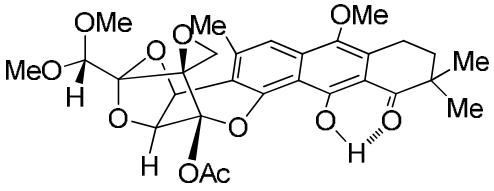
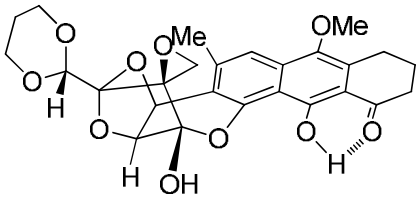
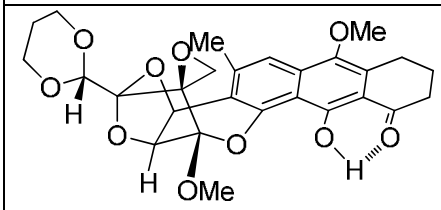
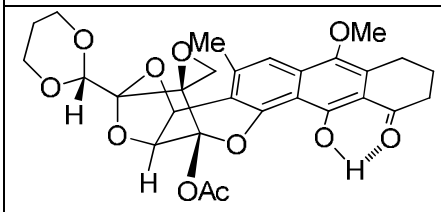
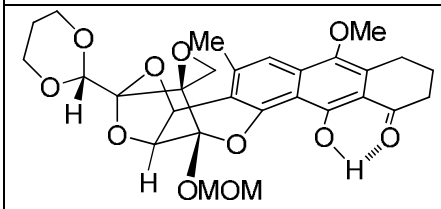
C. Resultados de la actividad

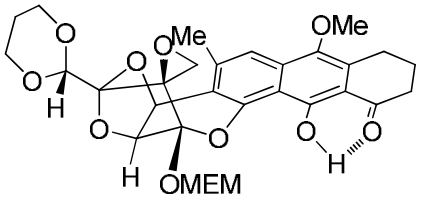
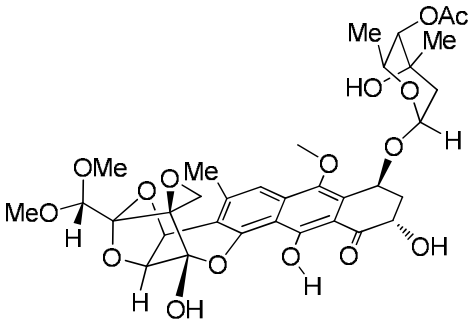
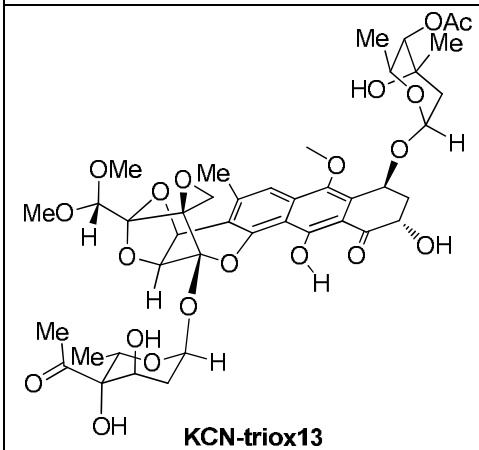
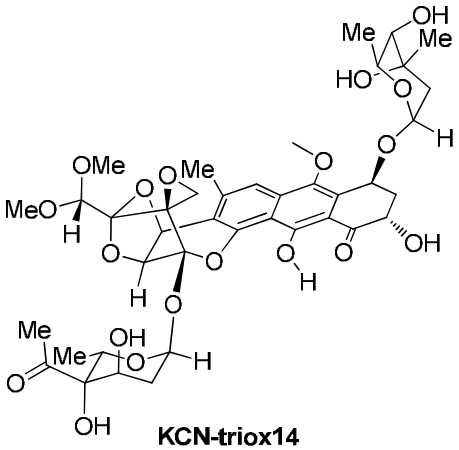
Los resultados del ensayo se muestran en las figuras 3A-3C y 4A-4C y el cuadro 4 a continuación. En estos ensayos, Trox8 mostró actividad de 530 pM en el ensayo MES SA, 380 pM en el ensayo MES SA DX y actividad de 550 pM en el ensayo 293T. Adicionalmente, Trox5, Trox7 y Trox9 también mostraron buena citotoxicidad nanomolar.

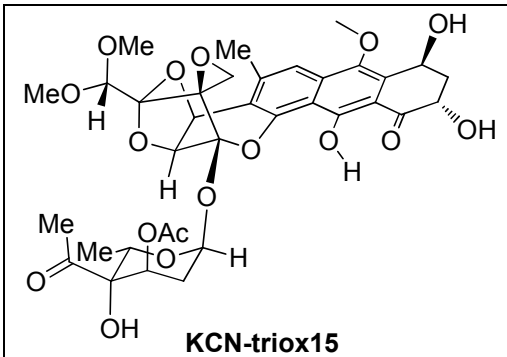
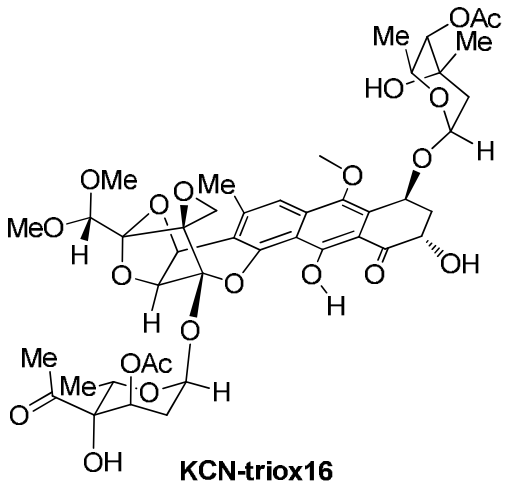
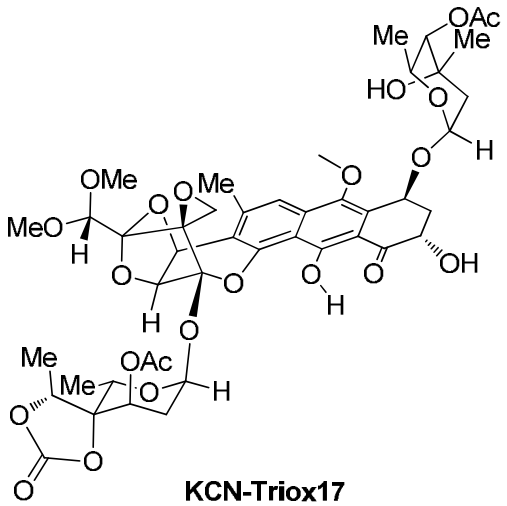
CUADRO 4

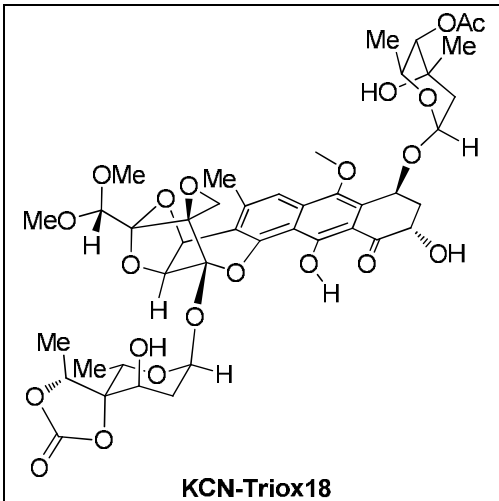
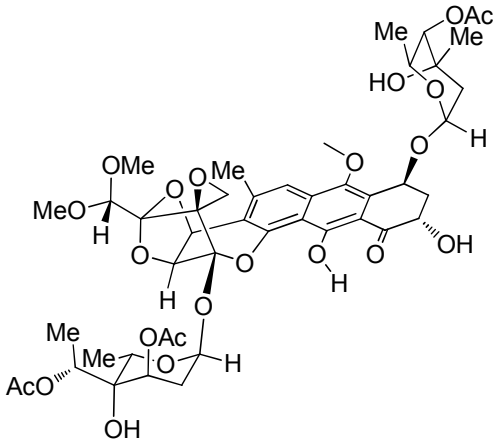
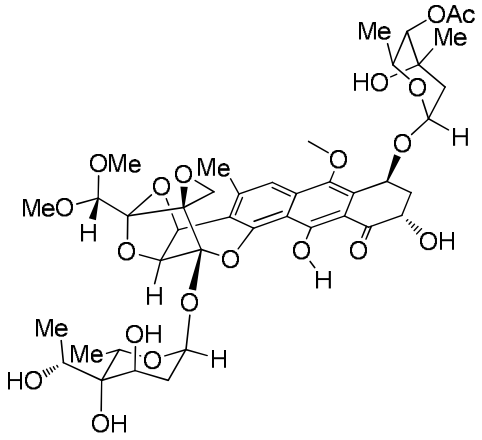
Actividad biológica de Trox4-Trox9

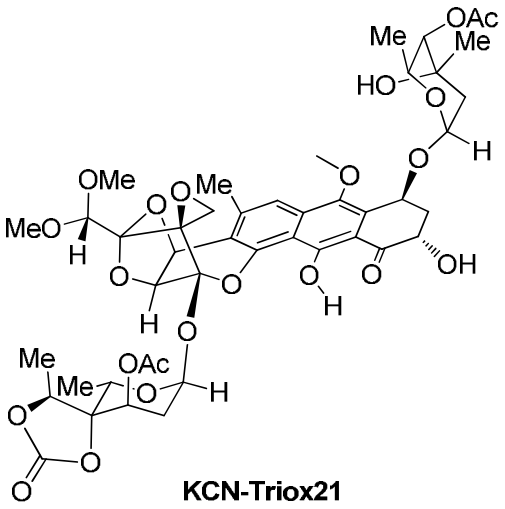
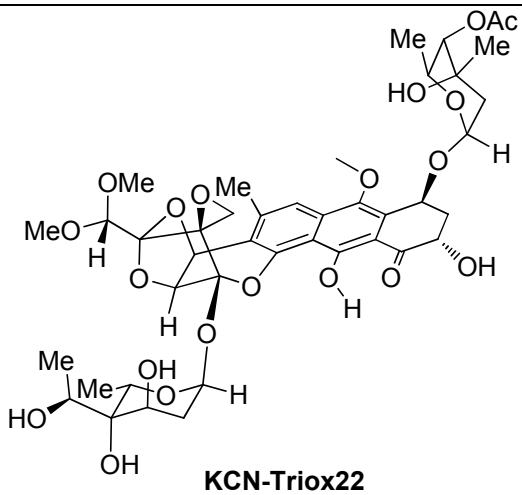
Compuesto ID	MES SA	MES SA DX	293T
	IC_{50} nM	IC_{50} nM	IC_{50} nM
 **KCN-Triox1**	**n/a**		
 **KCN-Triox2**	**n/a**		
 **KCN-Triox3**	**n/a**		
 **KCN-Triox4**	>1000	>1000	>1000

 **KCN-Triox5**	562.4	213	786.2
 **KCN-Triox6**	>1000	>1000	>1000
 **KCN-Triox7**	3.72	5.72	2.46
 **KCN-Triox8**	0.53	0.38	0.55
 **KCN-Triox9**	6.109	17.42	6.89
 **KCN-Triox10**			

 KCN-Triox11			
 KCN-triox12	18.08	>1000	14.89
 KCN-triox13	0.74	203.5	0.702
 KCN-triox14	11.06	>1000	8.016

 KCN-triox15	157.4	>1000	95.44
 KCN-triox16	2.02	>1000	2.815
 KCN-Triox17			

 **KCN-Triox18**			
 **KCN-Triox19**			
 **KCN-Triox20**			

 KCN-Triox21			
 KCN-Triox22			

****

Todas las composiciones y/o métodos descritos y reivindicados en la presente invención pueden fabricarse y ejecutarse sin experimentación excesiva en vista de la presente descripción. Aunque las composiciones y métodos de esta invención se han descrito en términos de modalidades preferidas, será evidente para los expertos en la técnica que se pueden aplicar variaciones a las composiciones y/o métodos y en las etapas o en la secuencia de etapas del método

descrito aquí sin desviarse del concepto, esencia y alcance de la invención. Más específicamente, será evidente que ciertos agentes que están tanto relacionados químicamente como fisiológicamente pueden sustituir a los agentes descritos aquí mientras que se conseguirían los mismos resultados o resultados similares. Todos estos sustitutos similares y modificaciones evidentes para los expertos en la técnica se consideran dentro de la esencia, alcance y concepto de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

VIII. Referencias

Las siguientes referencias, en la medida en que proporcionan procedimientos ejemplares u otros detalles complementarios a los expuestos aquí, se refieren específicamente aquí como referencia:

Anderson, N.G., *Practical Process Research & Development – A Guide For Organic Chemists*, 2nd ed., Academic Press, New York, 2012.

March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 2007.

Greene's Protective Groups in Organic Chemistry, Wuts and Greene, Ed., 1973

Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., 1035-1038 and 1570-1580, 1990.

Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., 3:624-652, 1990.

Patente de E.U.A. 4,459,291

Patente de E.U.A. 5,739,169

Patente de E.U.A. 5,801,005

Patente de E.U.A. 5,824,311

Patente de E.U.A.s 5,830,880

Patente de E.U.A.s 5,846,945

WO 2003/035065

WO 2011/119549

Banwell *et al.*, *J. Org. Chem.* 1994, *59*, 6338-6343.

J. Cassidy *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1993, *31*, 395-400.

Colman *et al.*, *Tetrahedron: Asymmetry* 1999, *10*, 4175-4182.

Davidson *et al.*, *J. Immunotherapy*, 1998, *21*(5):389.

de Sousa *et al.*, *Tetrahedron* 2002, *58*, 4643-4654.

Evans *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1991, *113*, 7613-7630.

Fitzner *et al.*, *Anal. Bioanal. Chem.* 2008, *390*, 1139-1147.

Gaoni, *J. Chem. Soc. (C)* 1968, 2925-2934.

Hauser *et al.*, *J. Org. Chem.* 1978, *43*, 178-180.

Hoye *et al.*, *Nat. Protoc.* 2007, *10*, 2451-2457.

Kato *et al.*, *Tetrahedron 62*, 7307-7318, 2006.

Kraehenbuehl *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1995, *36*, 8595-8598;

Kraehenbuehl *et al.*, *Helv. Chim. Acta* 1998, *81*, 1439-1479;

Kraus *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1978, *19*, 2263-2266.

Pfoh *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 2008, *36*, 3508-3514.

Magauer *et al.*, *Nat. Chem.* 2013, *5*, 886-893.

Maiese *et al.*, *J. Antibiot.* 1990, *43*, 253-258.

Maras *et al.*, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 2039–2041.

Marigo *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, *127*, 6964–6965.

Maskey *et al.*, *J. Antibiot.* 2004, *57*, 771–779.

Maskey *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2004, *43*, 1281–1283; *Angew. Chem.* 2004, *116*, 1301–1303.

Muthusamy *et al.*, *J. Org. Chem.* 2002, *67*, 8019–8033.

Naruse *et al.*, *Tetrahedron* 1988a, *44*, 4747–4756.

Naruse *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1988b, *29*, 1417–1420.

Nicolaou *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 14812–14826.

O'Brien *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 2435–2441.

Padwa *et al.*, *J. Org. Chem.* 1991, *56*, 3271–3278.

Pilli *et al.*, *J. Org. Chem.* 1998, *63*, 7811–7819.

Pulukuri *et al.*, *Org. Lett.* 2012, *14*, 2858–2861.

Smith, *et al.*, *Biochemistry* 1995, *34*, 415–425.

Sousa, *et al.*, *Tetrahedron* 2002, *58*, 4643–4654.

Sun, *et al.*, *Biochemistry* 1994, *34*, 8068–8074.

Švenda, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2011, *108*, 6709–6714.

Tomita, *et al.*, *J. Antibiot.* 1981a, *34*, 1519–1524.

Tomita, *et al.*, *J. Antibiot.* 1981b, *34*, 1525–1530.

Wasserman, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 1969, *91*, 3674–3675.

Wasserman, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1986a, *27*, 4909–4912.

Wasserman, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1986b, *27*, 4913–4916.

Wasserman, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1988a, *29*, 4973–4976.

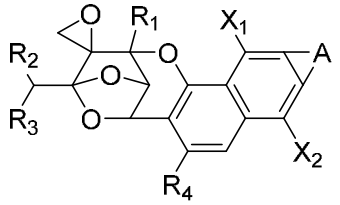
Wasserman, *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1988b, *29*, 4977–4980.

Yang, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *133*, 12433–12435.

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1.- Un compuesto de la fórmula:



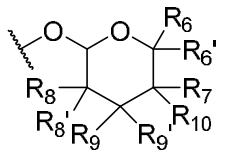
(I)

en donde R_1 es amino, hidroxi, o mercapto;

alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, aciloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 es un grupo de la fórmula: –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alcoxi $_{(C\leq12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida del mismo; o

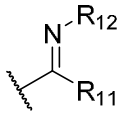
R_1 es un grupo de la fórmula:



en donde:

R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:

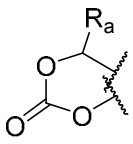


en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactive tiol, o

R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:



en donde:

R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$;

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto;

alquilo $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq 12)}$, alquenilo $_{(C\leq 12)}$, alquinilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq 12)}$, alqueniltio $_{(C\leq 12)}$, alquiniltio $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquenilamino $_{(C\leq 12)}$, alquinilamino $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

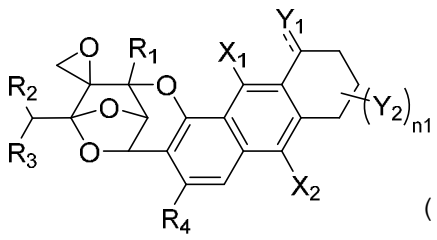
R_2 y R_3 son tomados juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq 8)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo $_{(C\leq 12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$;

X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, o

alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:

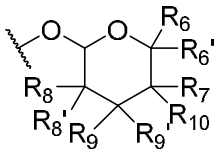


(1a)

en donde:

Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_1 es oxo;

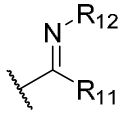
Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi; o un grupo de la fórmula:



en donde:

R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:

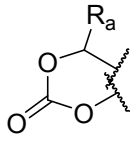


en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq12)}$- un grupo reactivo tiol; o

R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:

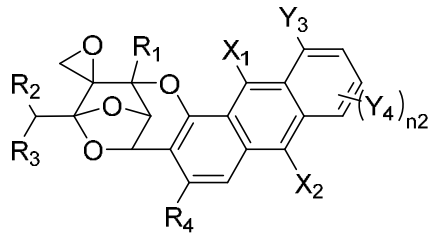


en donde:

R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq6)}$; y

n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ib)

en donde:

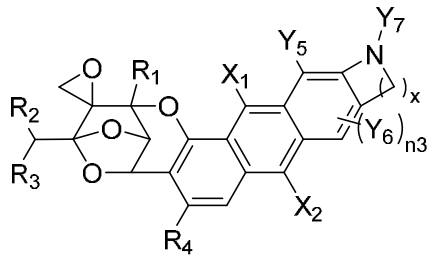
Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo;

Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi

$_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y

n_2 es 0, 1, 2 o 3; o

A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ic)

en donde:

Y_5 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo;

Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$,

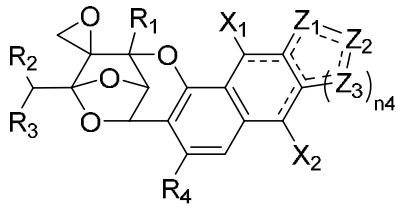
en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$;

n_3 es 0 o 1; y

x es 1, 2, 3 o 4; o

A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Id)

en donde:

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente entre CR_5R_5', NR_5'', O, o S;

R_5 y R_5' son cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido;

alquilo $_{(C\leq6)}$, alcoxi $_{(C\leq6)}$, alquilamino $_{(C\leq6)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

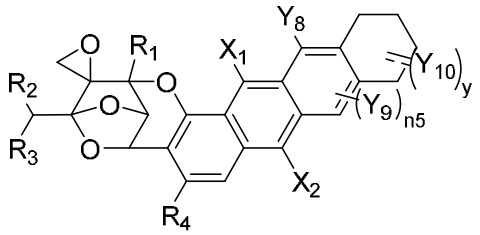
R_5'' es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$;

con la condición de que al menos uno de Z_1, Z_2, o Z_3

sea NR_5'', O, o S;

n_4 es 1, 2, 3, o 4; o

A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde:

Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

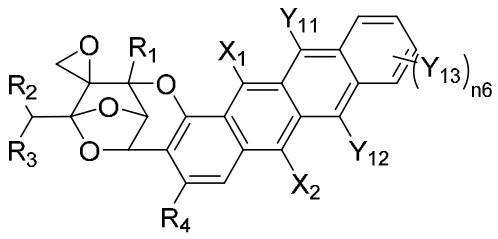
Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina

monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo;

n_5 es 0 o 1; y

y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(If)

en donde:

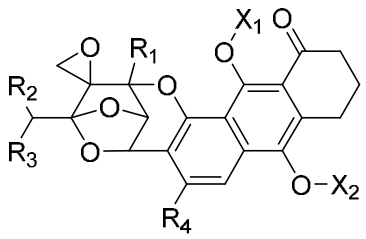
Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi

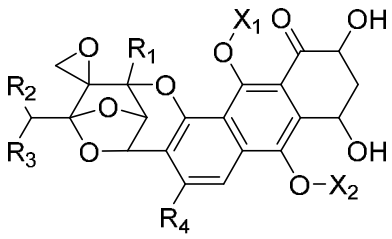
$_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; y

n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4;

siempre que R_1 no sea hidroxi y ya sea R_2 o R_3 sea metoxi cuando A es un cicloalcanodiilo fusionado de la fórmula

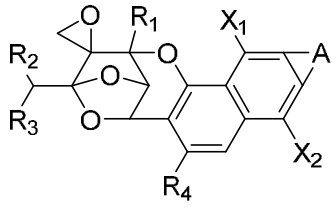


o



o su sal farmacéuticamente aceptable.

2.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque se define como:



(I)

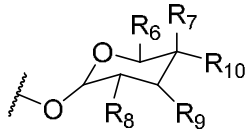
en donde:

R_1 es amino, hidroxi, o mercapto;

alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, aciloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, aciltio$_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, amido $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; o

R_1 es un grupo de la fórmula: –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alcoxi $_{(C\leq12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq8)}$–alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida del mismo; o

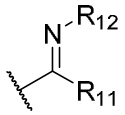
R_1 es un grupo de la fórmula:



en donde:

R_6, R_7, R_8 y R_9, son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq8)}$, alcoxi $_{(C\leq8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq8)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, acilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, acilo sustituido $_{(C\leq12)}$, o un grupo de la fórmula:



en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de –O–alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$– un grupo reactive tiol, o

R_2 y R_3 son independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto;

alquilo $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq 12)}$, alquenilo $_{(C\leq 12)}$, alquinilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq 12)}$, alqueniltio $_{(C\leq 12)}$, alquiniltio $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquenilamino $_{(C\leq 12)}$, alquinilamino $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_2 y R_3 son tomados juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq 8)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq 12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

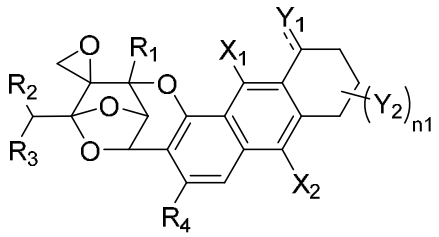
R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo $_{(C\leq 12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$;

X_1 y X_2 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, o

alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o

una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(1a)

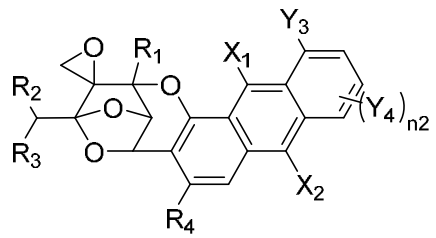
en donde:

Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_1 es oxo;

Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi; y

n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ib)

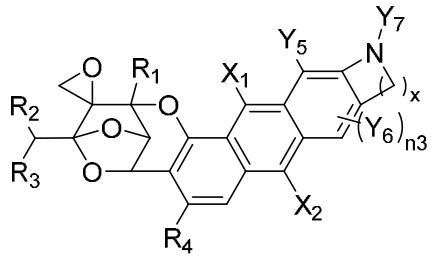
en donde:

Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo;

Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y

n_2 es 0, 1, 2 o 3; o

A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ic)

en donde:

Y_5 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble

enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, entonces Y_3 es oxo;

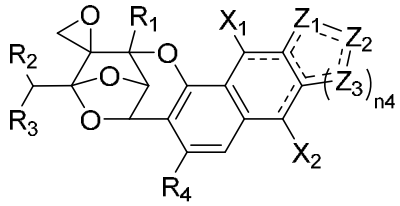
Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$;

n_3 es 0 o 1; y

x es 1, 2, 3 o 4; o

A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Id)

en donde:

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente entre CR_5R_5', NR_5'', O, o S;

R_5 y R_5' son cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido;

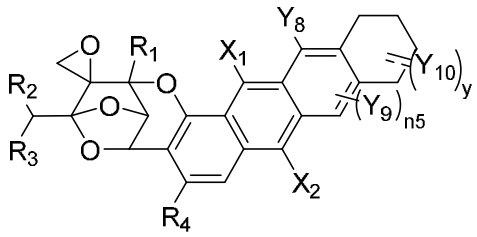
alquilo $_{(C\leq 6)}$, alcoxi $_{(C\leq 6)}$, alquilamino $_{(C\leq 6)}$, dialquilamino $_{(C\leq 12)}$, amido $_{(C\leq 6)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_5" es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$;

con la condición de que al menos uno de Z_1, Z_2, o Z_3 sea NR_5'', O, o S;

n_4 es 1, 2, 3, o 4; o

A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde:

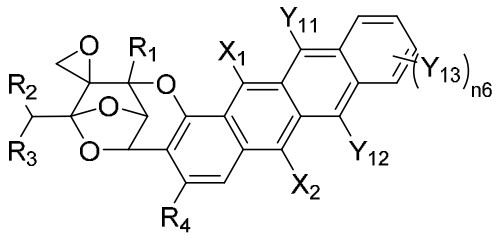
Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo;

n_5 es 0 o 1; y

y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(If)

en donde

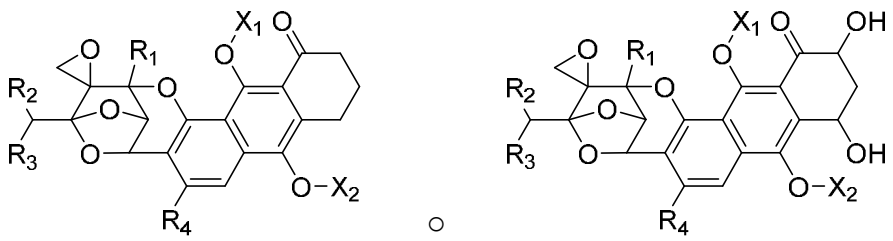
Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde

X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde ya sea X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un enlace doble, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo; y

n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4;

siempre que R_1 no sea hidroxi y ya sea R_2 o R_3 sea metoxi cuando A es un cicloalcanodiilo fusionado de la fórmula



o su sal farmacéuticamente aceptable.

3.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula se define además como Ia.

4.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula se define además como Ib.

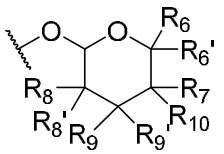
5.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula se define además como Ic.

6.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula se define además como Id.

7.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula se define además como Ie.

8.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1 o reivindicación 2, caracterizado porque la fórmula se define además como If.

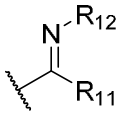
9.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 o 3-8, caracterizado porque R_1 es:



en donde R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi

$_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:

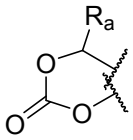


en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol; o

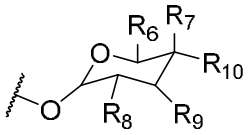
R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:



en donde:

R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$.

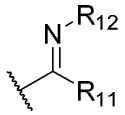
10.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado porque R_1 es:



en donde:

R_6, R_7, R_8 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, o alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:



en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol;

11.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 10, caracterizado porque el grupo reactivo de R_{12} es una maleimida.

12.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R_1 es un grupo de la fórmula: -O-alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alcoxi $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$-alqueniloxi $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiílo $_{(C\leq 8)}$-alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida del mismo.

13.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 12, caracterizado porque el alcanodiilo $_{(C\leq 8)}$ de R_1 es $-CH_2-$.

14.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R_1 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

15.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque R_1 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

16.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 14, caracterizado porque R_1 es alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

17.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado porque R_1 es $-O(CH_2)_6OH$ o $-OCH_2CH_2SH$.

18.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, caracterizado porque R_1 es alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$ o alquiniloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

19.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 18, caracterizado porque R_1 es alquiniloxi $_{(C\leq 12)}$.

20.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 19, caracterizado porque R_1 es $-CH_2C\equiv CH$.

21.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque R_1 es alquiltio $_{(C\leq 12)}$ o alquiltio sustituido $_{(C\leq 12)}$.

22.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 21, caracterizado porque R_1 es alquiltio $_{(C\leq12)}$.

23.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 22, caracterizado porque R_1 es $-SCH_2CH_3$.

24.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque R_2 es hidrógeno.

25.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque R_2 es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$.

26.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 25, caracterizado porque R_2 es alquilo $_{(C\leq12)}$.

27.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R_2 es metilo.

28.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, caracterizado porque R_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

29.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

30.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado porque R_2 es metoxi.

31.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque R_2 es alquiltio $_{(C\leq12)}$ o alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$.

32.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 31, caracterizado porque R_2 es alquiltio $_{(C\leq12)}$.

33.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 32, caracterizado porque R_2 es $-SCH_3$.

34.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque R_2 y R_3 se toman juntos y es alcoxidiilo $_{(C\leq 12)}$ o alcoxidiilo sustituido $_{(C\leq 12)}$.

35.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq 12)}$.

36.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque R_2 y R_3 son $-OCH_2CH_2O-$, $-OCH_2CH_2CH_2O-$, o $-OCH_2C(CH_3)_2CH_2O-$.

37.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 34, caracterizado porque R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxialquilo $_{(C\leq 12)}$.

38.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 35, caracterizado porque R_2 y R_3 son $-OCH_2CH(CH_2OH)CH_2O-$, $-OCH_2CH(CH_2SH)CH_2O-$, o $-OCH_2CH(CH_2NHAc)CH_2O-$.

39.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque R_2 y R_3 se toman juntos y es alquiltiodiilo $_{(C\leq 12)}$ o alquiltiodiilo sustituido $_{(C\leq 12)}$.

40.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 39, caracterizado porque R_2 y R_3 se toman

juntos y son alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$.

41.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 40, caracterizado porque R_2 y R_3 son $-SCH_2CH_2CH_2S-$ o $-SCH_2C(CH_3)_2CH_2S-$.

42.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, caracterizado porque R_3 es hidrógeno.

43.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-23, caracterizado porque R_3 es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$.

44.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 43, caracterizado porque R_3 es alquilo $_{(C\leq12)}$.

45.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 44, caracterizado porque R_3 es metilo.

46.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, caracterizado porque R_3 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

47.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 46, caracterizado porque R_3 es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

48.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 47, caracterizado porque R_3 es metoxi.

49.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-33, caracterizado porque R_3 es alquiltio $_{(C\leq12)}$ o alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$.

50.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 49, caracterizado porque R_3 es alquiltio $_{(C\leq12)}$.

51.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 50, caracterizado porque R_3 es $-SCH_3$.

52.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, caracterizado porque R_4 es halo.

53.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 52, caracterizado porque R_4 es flúor, cloro o bromo.

54.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 53, caracterizado porque R_4 es fluoro.

55.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, caracterizado porque R_4 es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$.

56.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque R_4 es alquilo $_{(C\leq12)}$.

57.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 56, caracterizado porque R_4 es metilo.

58.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado porque R_4 es alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$.

59.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 58, caracterizado porque R_4 es trifluorometilo.

60.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, caracterizado porque X_1 es hidrógeno.

61.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, caracterizado porque X_1 es hidroxi.

62.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-51, caracterizado porque X_1 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

63.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque X_1 es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

64.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 63, caracterizado porque X_1 es metoxi.

65.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 62, caracterizado porque X_1 es alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

66.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 65, caracterizado porque X_1 es $-O(CH_2)_3NH_2$, $-O(CH_2)_2C(O)NH_2$, o $-O(CH_2)_3SH$.

67.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, caracterizado porque X_1 es alqueniloxi $_{(C\leq12)}$.

68.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 67, caracterizado porque X_1 es $-OCH_2CHCH_2$.

69.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-59, caracterizado porque X_1 es alquiniloxi $_{(C\leq12)}$.

70.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 69, caracterizado porque X_1 es $-OCH_2CCH$.

71.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, caracterizado porque X_2 es hidrógeno.

72.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, caracterizado porque X_2 es hidroxi.

73.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-64, caracterizado porque X_2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

74.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado porque X2 es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

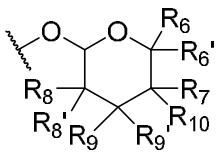
75.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 74, caracterizado porque X_2 es metoxi.

76.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1-3 o 14-75, caracterizado porque Y_1 es oxo.

77.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 1-3 o 14-76, caracterizado porque Y_2 es hidrógeno.

78.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 14-76 caracterizado porque Y_2 es hidroxi.

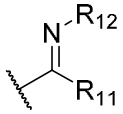
79.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 14-76, caracterizado porque Y_2 es:



en donde:

R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o un grupo de la fórmula:

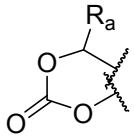


en donde:

R_{11} es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 8)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{12} es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol, o una versión sustituida de -O-alcanodiilo $_{(C\leq 12)}$- un grupo reactivo tiol; o

R_7 y R_{10} se toman juntos para formar un compuesto heterocíclico de la fórmula:

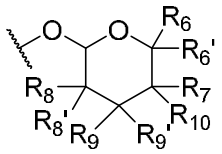


en donde:

R_a es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 6)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 6)}$.

80.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 79, caracterizado porque Y_2 es:

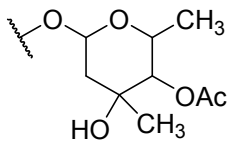


en donde:

R_6, R_6', R_7, R_8, R_8', R_9, y R_9' son cada uno independientemente hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 8)}$, alcoxi $_{(C\leq 8)}$, aciloxi $_{(C\leq 8)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 8)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 8)}$, o aciloxi sustituido $_{(C\leq 8)}$; y

R_{10} es hidrógeno, hidroxi, alquilo $_{(C\leq 12)}$, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, acilo $_{(C\leq 12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, aciloxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o acilo sustituido $_{(C\leq 12)}$.

81.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 79, caracterizado porque Y_2 es:



82.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 o 14-81, caracterizado porque n_1 es 0, 1, 2 o 3.

83.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 82, caracterizado porque n_1 es 0, 1 o 2.

84.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, o 14-75, caracterizado porque Y_3 es hidroxi.

85.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, o 14-75, caracterizado porque Y_3 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

86.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque Y_3 es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

87.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 86, caracterizado porque Y_3 es metoxi.

88.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 85, caracterizado porque Y_3 es alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

89.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 88, caracterizado porque Y_3 es metoximetoxi.

90.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 14-75 o 84-89, caracterizado porque Y_4 es hidrógeno.

91.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 14-75 o 84-89, caracterizado porque Y_4 es hidroxi.

92.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 14-75 o 84-89, caracterizado porque Y_4 es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

93.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 92, caracterizado porque Y_4 es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

94.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 93, caracterizado porque Y_4 es metoxi.

95.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 14-75 o 84-89, caracterizado porque Y_4 es alquilamino $_{(C\leq 12)}$ o alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$.

96.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 95, caracterizado porque Y_4 es alquilamino $_{(C\leq 12)}$.

97.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 96, caracterizado porque Y_4 es metilamino.

98.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 14-75 o 84-97, caracterizado porque n_2 es 1, 2 o 3.

99.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, o 14-75, caracterizado porque Y_5 es hidroxi.

100.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, o 14-75, caracterizado porque Y_5 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

101.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 100, caracterizado porque Y_5 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

102.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 101, caracterizado porque Y_5 es metoxi.

103.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75 o 99-102, caracterizado porque Y_6 es hidrógeno.

104.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1, 5, 14-75 o 99-102, caracterizado porque Y_6 es hidroxi.

105.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75, o 99-102, caracterizado porque Y_6 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

106.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 105, caracterizado porque Y_6 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

107.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 106, caracterizado porque Y_6 es metoxi.

108.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75, o 99-107, caracterizado porque Y_7 es hidrógeno.

109.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75 o 99-107, caracterizado porque Y_7 es alquilo $_{(C\leq 12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$.

110.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75, o 99-109, caracterizado porque x es 2 o 3.

111.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado porque x es 2.

112.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 110, caracterizado porque x es 3.

113.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75 o 99-109, caracterizado porque n_3 es 0.

114.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 5, 14-75 o 99-109, caracterizado porque n_3 es 1.

115.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, o 14-75, caracterizado porque Z_1 es S.

116.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, o 14-75, caracterizado porque Z_1 es N.

117.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, o 14-75, caracterizado porque Z_1 es O.

118.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-117, caracterizado porque Z_2 es S.

119.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-117, caracterizado porque Z_2 es N.

120.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-117, caracterizado porque Z_2 es O.

121.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-117, caracterizado porque Z_2 es CR_5".

122.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 121, caracterizado porque R_5" es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

123.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 122, caracterizado porque R_5" es hidrógeno.

124.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 122, caracterizado porque R_5” es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

125.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 124, caracterizado porque R_5" es metoxi.

126.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 122, caracterizado porque R_5" es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$.

127.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 126, caracterizado porque R_5" es metilo.

128.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-128, caracterizado porque Z_3 es S.

129.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-128, caracterizado porque Z_3 es N.

130.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-128, caracterizado porque Z_3 es O.

131.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-128, caracterizado porque Z_3 es CR_5".

132.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 131, caracterizado porque R_5" es hidrógeno, hidroxi, halo, alquilo $_{(C\leq12)}$, alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

133.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 131, caracterizado porque R_5" es hidrógeno.

134.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 132, caracterizado porque R_5" es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

135.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 134, caracterizado porque R_5" es metoxi.

136.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 132, caracterizado porque R_5" es alquilo $_{(C\leq12)}$ o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$.

137.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 136, caracterizado porque R_5" es metilo.

138.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 6, 14-75 o 115-137, caracterizado porque n_4 es 1, 2 o 3.

139.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75, caracterizado porque Y_8 es hidrógeno.

140.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1, 7, 14-75, caracterizado porque Y_8 es hidroxi.

141.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75, caracterizado porque Y_8 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

142.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 141, caracterizado porque Y_8 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

143.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 142, caracterizado porque Y_8 es metoxi.

144.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-143, caracterizado porque Y_9 es hidrógeno.

145.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-143, caracterizado porque Y_9 es hidroxi.

146.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-143, caracterizado porque Y_9 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

147.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 146, caracterizado porque Y_9 es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

148.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 147, caracterizado porque Y_9 es metoxi.

149.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-148, caracterizado porque Y_{10} es hidrógeno.

150.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-148, caracterizado porque Y_{10} es hidroxi.

151.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-148, caracterizado porque Y_{10} es oxo.

152.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75, o 139-148, caracterizado porque Y_{10} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

153.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 152, caracterizado porque Y_{10} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

154.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 153, caracterizado porque Y_{10} es metoxi.

155.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 139-148, caracterizado porque Y_{10} es alquilamino $_{(C\leq 12)}$ o alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$.

156.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 146, caracterizado porque Y_{10} es alquilamino $_{(C\leq 12)}$.

157.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 147, caracterizado porque Y_{10} es metilamino.

158.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-154, caracterizado porque n_5 es 1.

159.- El compuesto de conformidad con cualquiera de

las reivindicaciones 1, 7, 14-75 o 139-158, caracterizado porque y es 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

160.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75, caracterizado porque Y_{11} es hidrógeno.

161.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75, caracterizado porque Y_{11} es hidroxi.

162.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75, caracterizado porque Y_{11} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

163.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 141, caracterizado porque Y_{11} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$.

164.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 142, caracterizado porque Y_{11} es metoxi.

165.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-164, caracterizado porque Y_{12} es hidrógeno.

166.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-164, caracterizado porque Y_{12} es hidroxi.

167.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-164, caracterizado porque Y_{12} es alcoxi $_{(C\leq 12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$.

168.- El compuesto de conformidad con la

reivindicación 146, caracterizado porque Y_{12} es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

169.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 147, caracterizado porque Y_{12} es metoxi.

170.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-169, caracterizado porque Y_{13} es hidrógeno.

171.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-169, caracterizado porque Y_{13} es hidroxi.

172.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-169, caracterizado porque Y_{13} es oxo.

173.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-169, caracterizado porque Y_{13} es alcoxi $_{(C\leq12)}$ o alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$.

174.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 152, caracterizado porque Y_{13} es alcoxi $_{(C\leq12)}$.

175.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 153, caracterizado porque Y_{13} es metoxi.

176.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-169, caracterizado porque Y_{13} es alquilamino $_{(C\leq12)}$ o alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$.

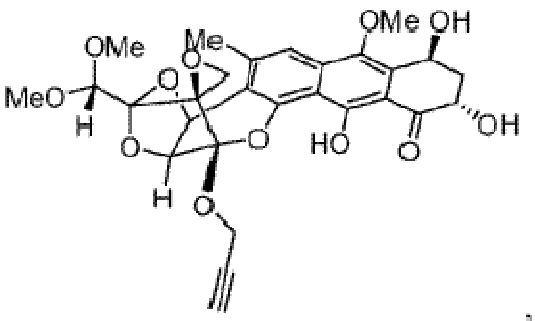
177.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 146, caracterizado porque Y_{13} es alquilamino $_{(C\leq12)}$.

178.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 147, caracterizado porque Y_{13} es metilamino.

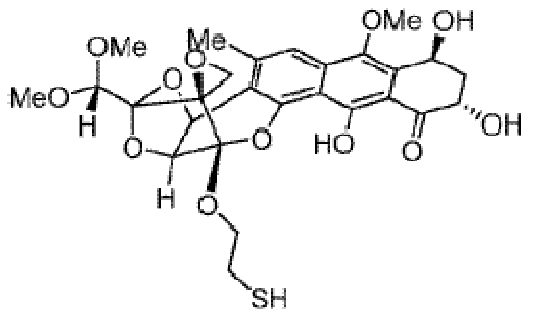
179.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1, 8, 14-75 o 160-154, caracterizado porque n_6 es 1, 2 o 3.

180.- El compuesto de conformidad con la reivindicación 179, caracterizado porque n_6 es 2 o 3.

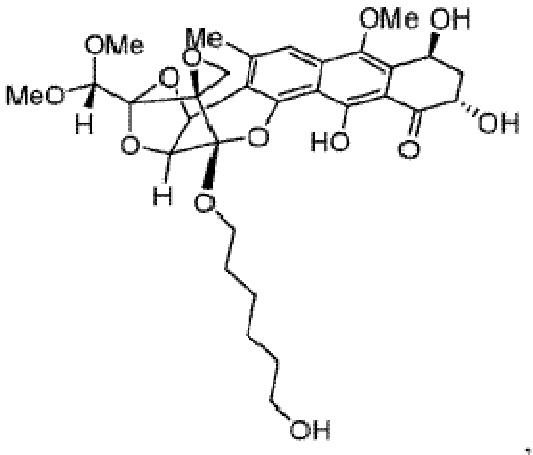
181.- El compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-180, caracterizado porque el compuesto se define además como:



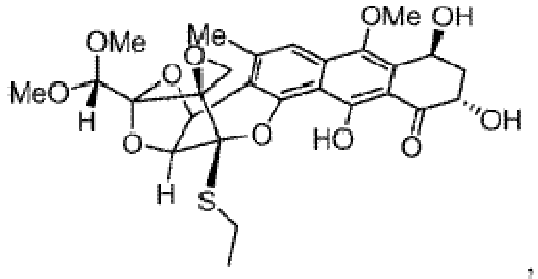
,



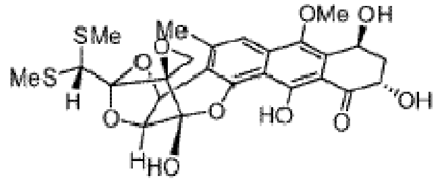
,

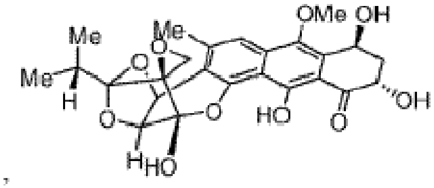


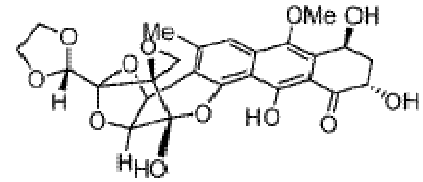
,

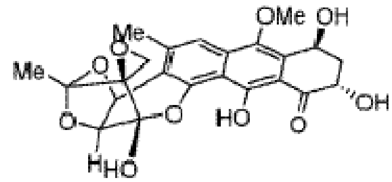


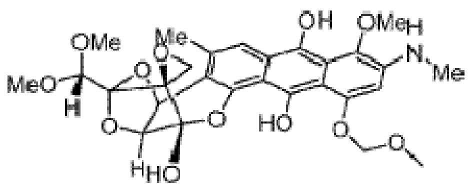
,

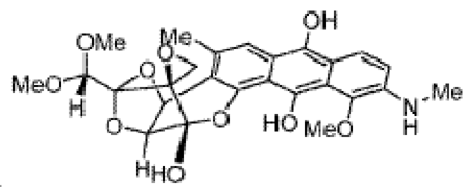

,

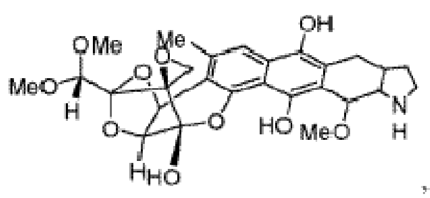

,

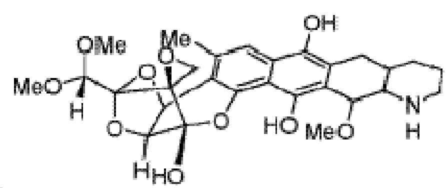

,

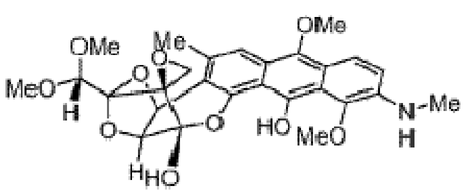

,

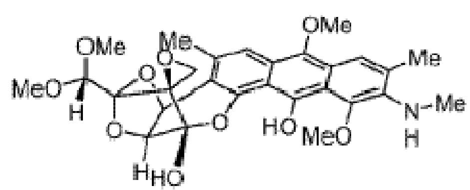

,

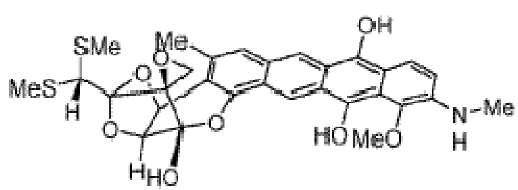

,

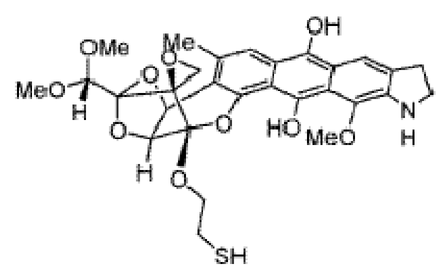

,

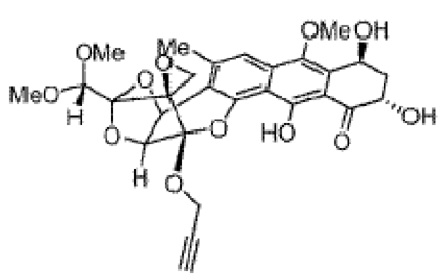

,

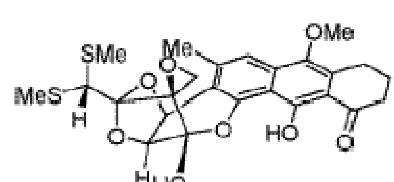

,

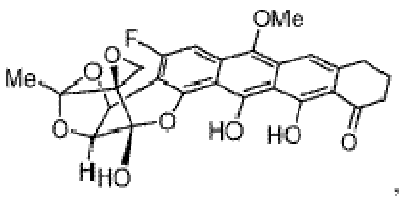
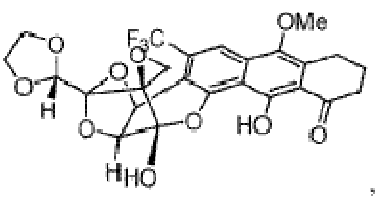
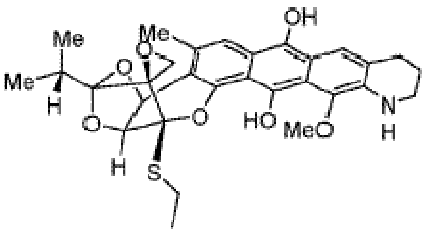
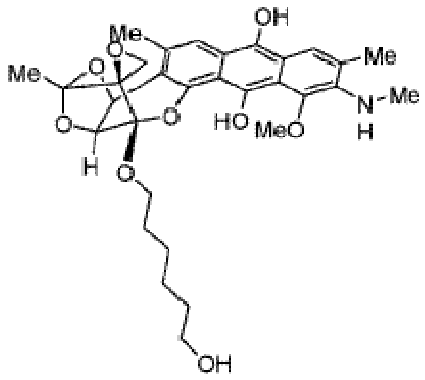
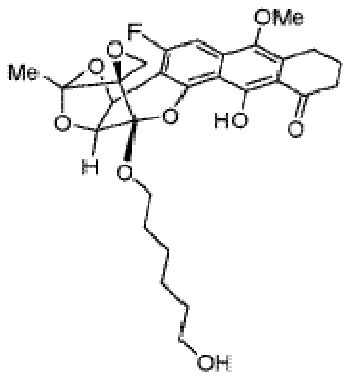
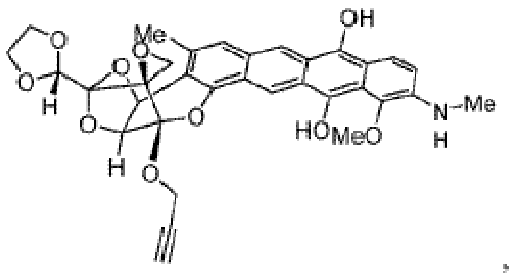
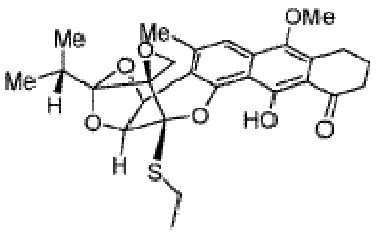
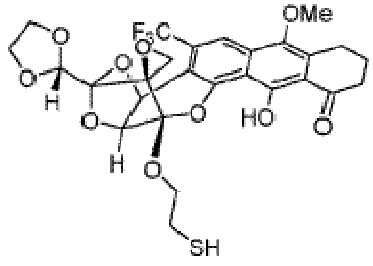
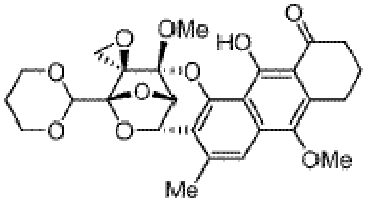
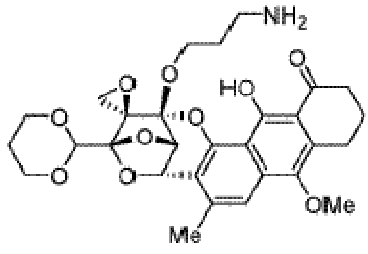

,

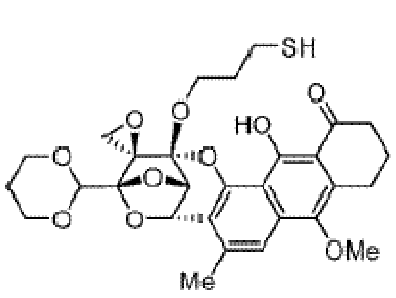
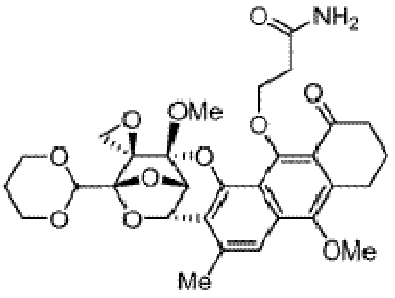

,

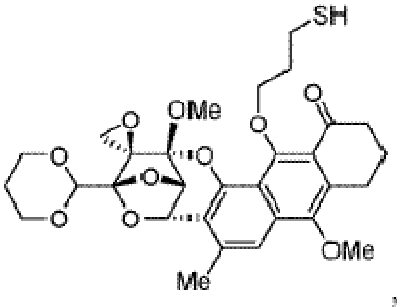
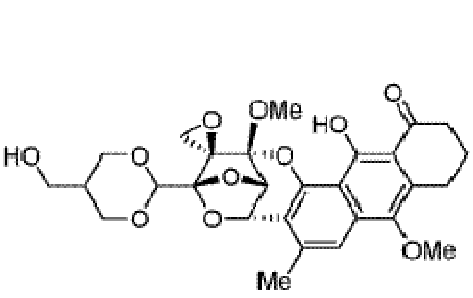

,

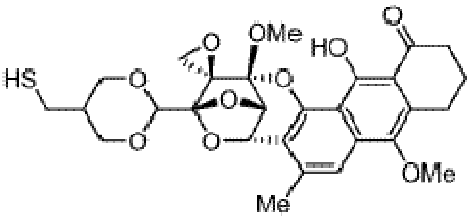
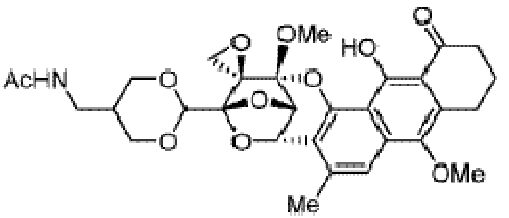

,

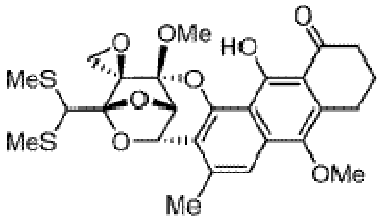
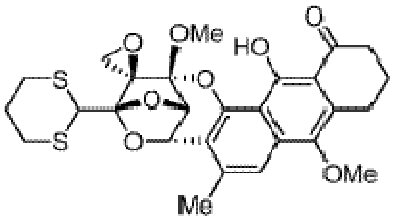

,

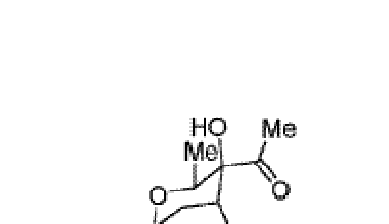











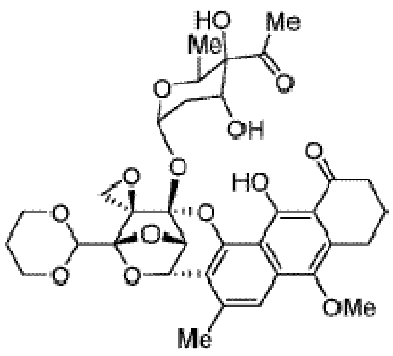
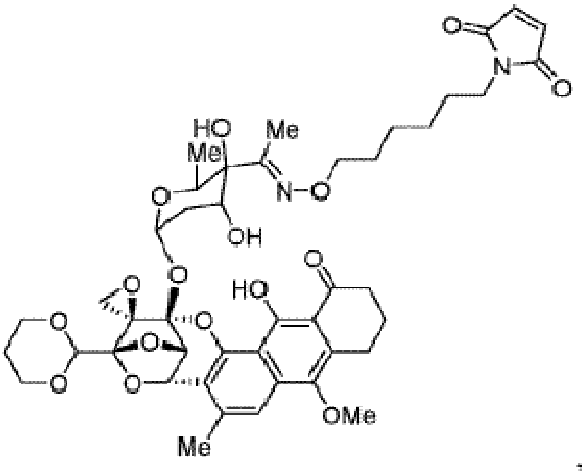



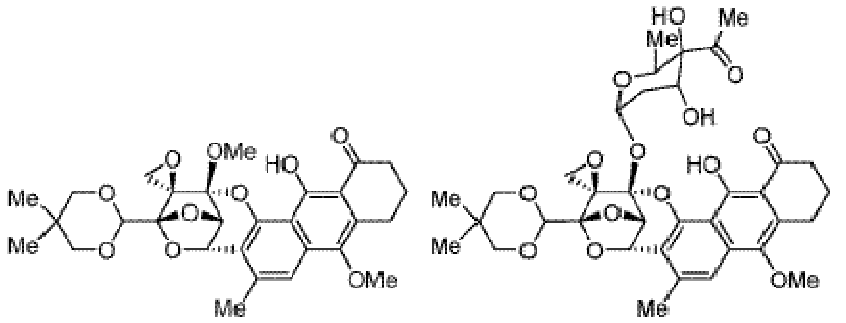



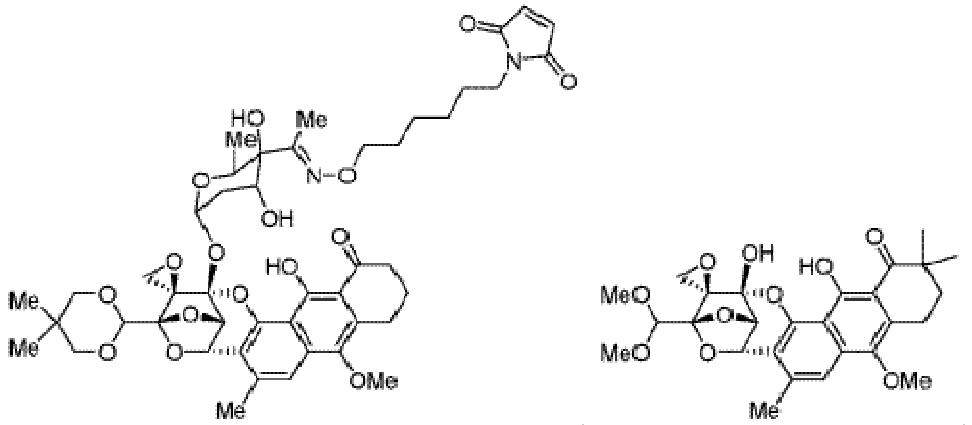



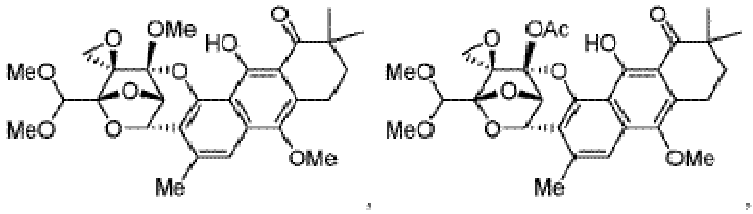



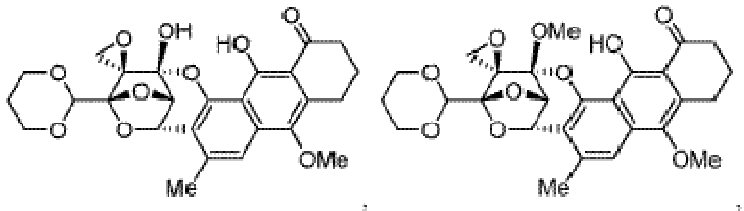


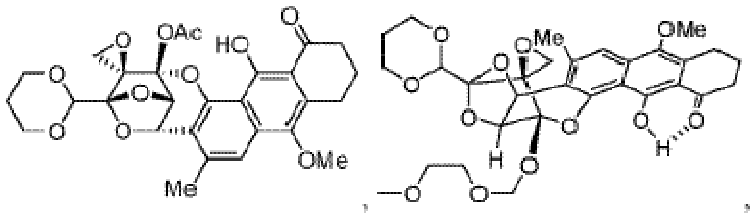



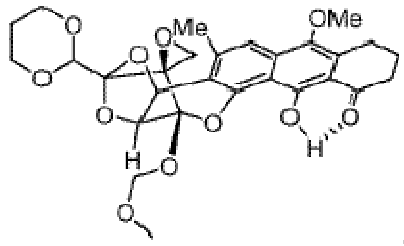
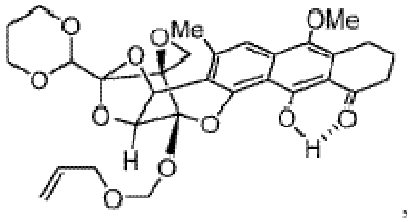
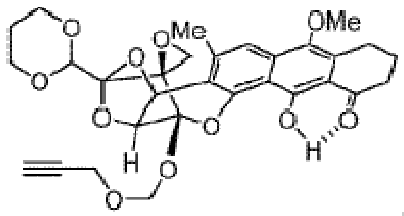
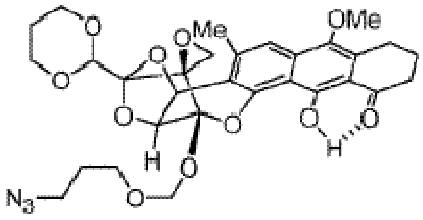
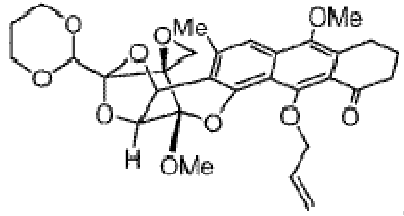
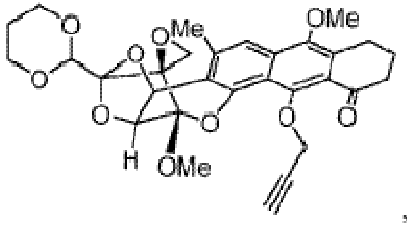
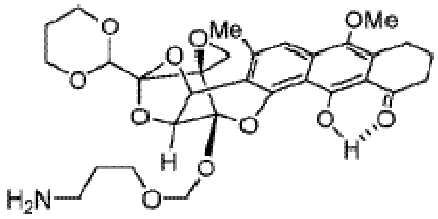
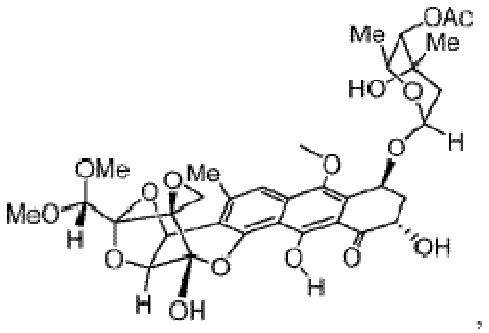
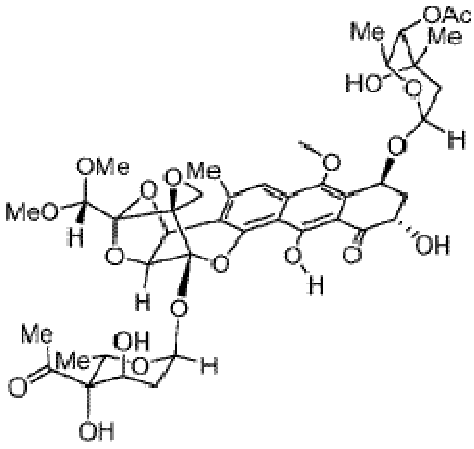
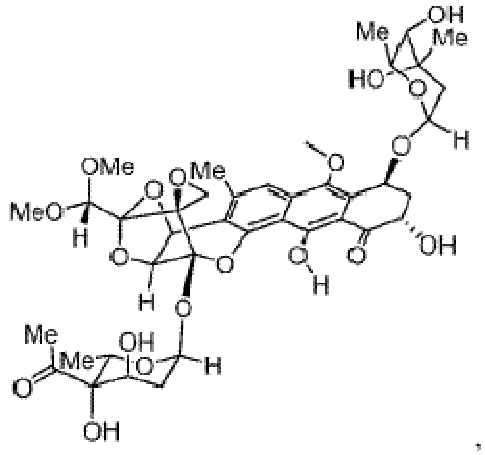


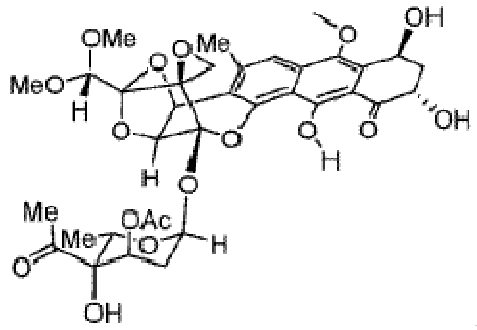




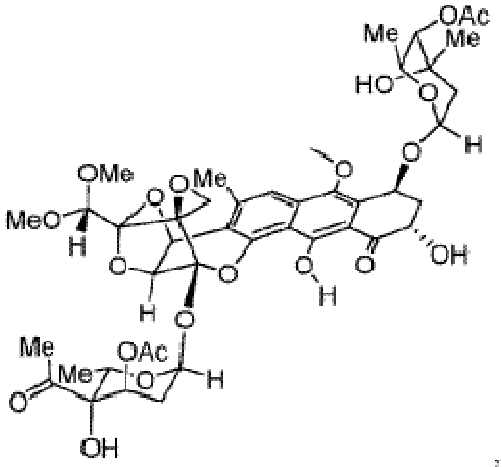




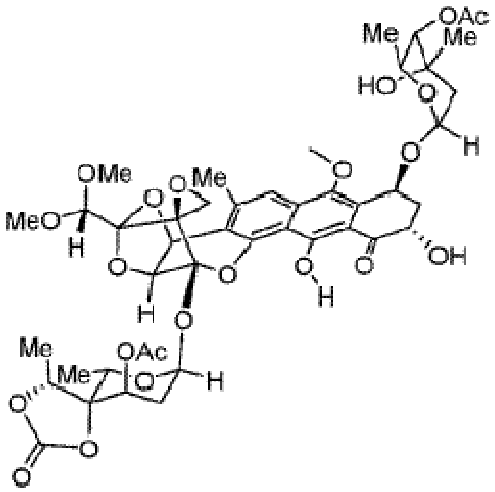

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



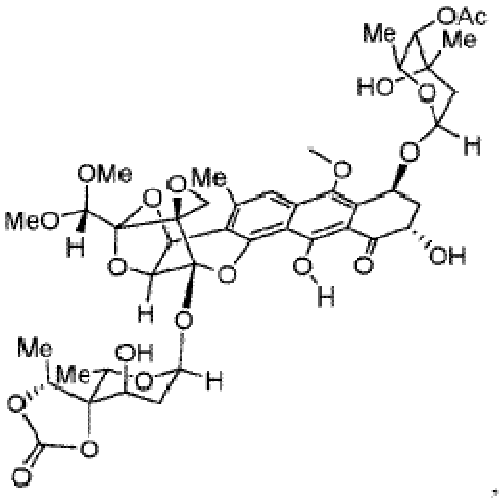
,



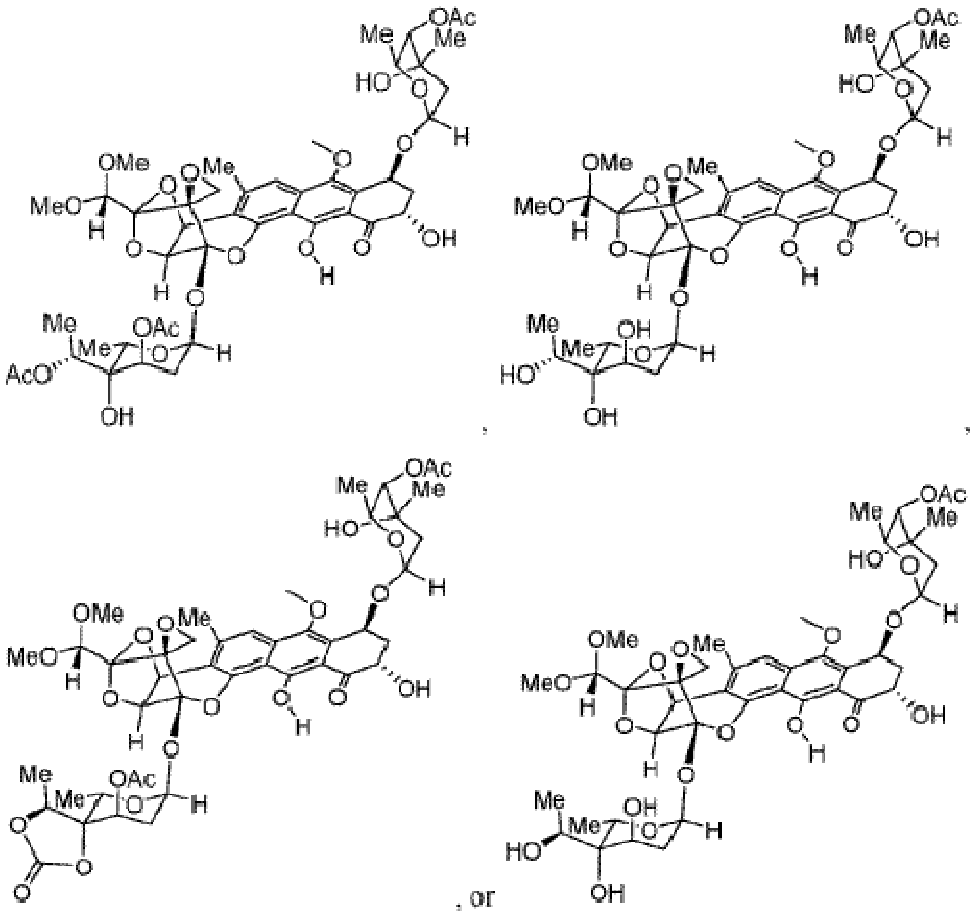
,



,



,



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

182.- Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-181 y un portador farmacéuticamente aceptable.

183.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 182, caracterizada porque la composición se formula para administración: oralmente, intraadiposalmente, intraarterialmente, intraarticularmente, intracranealmente, intradérmicamente, intralesionalmente,

intramuscularmente, intranasalmente, intraocularmente, intrapericardialmente, intraperitonealmente, intrapleuralmente, intraprostalmente, intrarrectalmente, intratecalmente, intratraquealmente, intratumoralmente, intraumbilicalmente, intravaginalmente intravenosamente, intravesicularmente, intravítreamente, liposómicamente, localmente, mucosamente, parenteralmente, rectalmente, subconjuntivalmente, subcutáneamente, sublingualmente, tópicamente, transbucalmente, transdérmicamente, vaginalmente, en cremas, en composiciones lipídicas, vía un catéter, vía un lavado, vía infusión continua, vía infusión, vía inhalación, vía inyección, vía suministro local, o vía perfusión localizada.

184.- Un método para tratar una enfermedad o trastorno en un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto o composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-183.

185.- El método de conformidad con la reivindicación 184, caracterizado porque la enfermedad o trastorno es cáncer.

186.- El método de conformidad con la reivindicación 185, caracterizado porque el cáncer es un carcinoma, sarcoma, linfoma, leucemia, melanoma, mesotelioma, mieloma múltiple o seminoma.

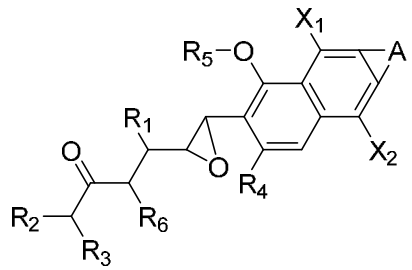
187.- El método de conformidad con la reivindicación 185, caracterizado porque el cáncer es de vejiga, sangre, hueso, cerebro, mama, sistema nervioso central, cuello uterino, colon, endometrio, esófago, vesícula biliar, tracto gastrointestinal, genitales, tracto genitourinario, cabeza, riñón, laringe, hígado, pulmón, tejido muscular, cuello, mucosa oral o nasal, ovario, páncreas, próstata, piel, bazo, intestino delgado, intestino grueso, estómago, testículo o tiroides.

188.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 184-187, caracterizado porque comprende además un segundo agente o modalidad terapéutica.

189.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 184-188, caracterizado porque el compuesto se administra una vez.

190.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 184-188, caracterizado porque el compuesto se administra dos o más veces.

191.- Un método para preparar un compuesto que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula:



(II)

en donde:

R_1 es amino, hidroxi o mercapto; o $-OX_3$, en donde X_3 es un grupo protector hidroxi, $-SX_4$, en donde X_4 es un grupo protector tio, o $-NX_5X_6$, en donde X_5 o X_6 es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_5 y X_6 se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

R_2 y R_3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino, hidroxi, mercapto;

alquilo $_{(C\leq12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq12)}$, alquenilo $_{(C\leq12)}$, alquinilo $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$,cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos, o $-OX_7$, en donde X_7 es un grupo protector hidroxi, $-SX_8$, en donde X_8 es un grupo protector tio, o $-NX_9X_{10}$, en donde ya sea X_9 o X_{10} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_9 y X_{10} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

R_2 y R_3 se toman juntos y son alcoxidiilo $_{(C\leq12)}$, alquilaminodiilo $_{(C\leq12)}$, alquiltiodiilo $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

R_4 es hidrógeno, amino, halo, hidroxi, mercapto, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{11}$, en donde X_{11} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{12}$, en donde X_{12} es un grupo

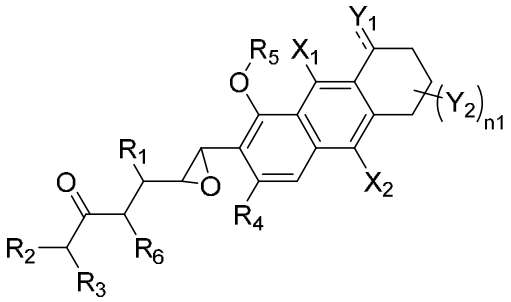
protector tio, o $-NX_{13}X_{14}$, en donde ya sea X_{13} o X_{14} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{13} y X_{14} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

R_5 es hidrógeno o un grupo protector hidroxi;

R_6 es hidrógeno o alquilideno $_{(C\leq12)}$, alquilo $_{(C\leq12)}$, cicloalquilo $_{(C\leq12)}$, alquenilo $_{(C\leq12)}$, alquinilo $_{(C\leq12)}$, alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos;

X_1 y X_2, son cada uno independientemente hidrogeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{15}$, en donde X_{15} es un grupo protector hidroxi; o X_{15} y R_5 se toman juntos y son un grupo divalente diol protector; y

A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIa)

en donde:

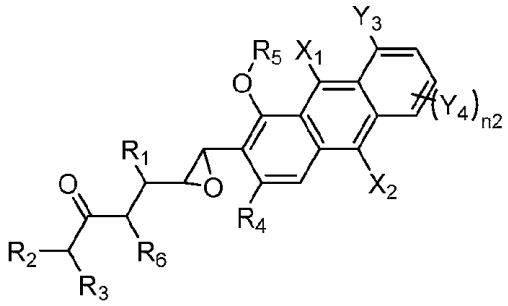
Y_1 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{16}$, en donde X_{16} es un grupo protector hidroxi; con la condición de que cuando Y_1 es oxo, entonces el átomo al que

Y_1 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_1 está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_1 es oxo;

Y_2 es hidrógeno, hidroxi, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_{17}$, en donde X_{17} es un grupo protector hidroxi; y

n_1 es 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6; o

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIb)

en donde:

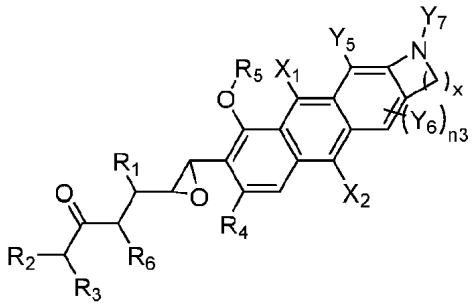
Y_3 es hidrógeno, oxo, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, o $-OX_{18}$, en donde X_{18} es un grupo protector hidroxi; con la condición de que cuando Y_3 es oxo, entonces el átomo al que Y_3 está unido es parte de un doble enlace, y siempre que cuando el átomo al que Y_3 está unido forme parte de un doble enlace, entonces Y_3 es oxo;

Y_4 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq 12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquiltio $_{(C\leq 12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq 12)}$, alquilamino $_{(C\leq 12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq 12)}$, $-OX_{19}$, en donde X_{19} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{20}$,

en donde X_{20} es un grupo protector tio, o $-NX_{21}X_{22}$, en donde X_{21} o X_{22} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{21} y X_{22} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente; y

n_2 es 0, 1, 2 o 3; o

A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIc)

en donde:

Y_5 es hidrógeno, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, o $-OX_{23}$, en donde X_{23} es un grupo protector hidroxi;

Y_6 es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{24}$, en donde X_{24} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{25}$, en donde X_{25} es un grupo protector tio, o $-NX_{26}X_{27}$, en donde ya sea X_{26} o X_{27} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{26} y X_{27} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

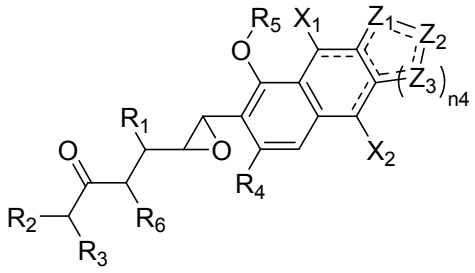
Y_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq12)}$, o alquilo sustituido

$_{(C\leq 12)}$;

n_3 es 0 o 1; y

x es 1, 2, 3 o 4; o

A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIId)

en donde:

Z_1, Z_2 y Z_3 se seleccionan cada uno independientemente de CR_6R_6', NR_7, O o S;

R_6 y R_6' son cada uno independientemente hidrógeno, amino, hidroxi, halo, ciano, nitro, sulfato, sulfamido;

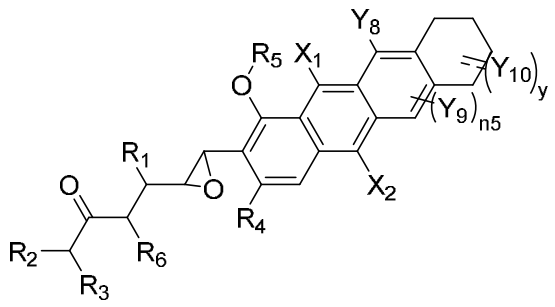
alquilo $_{(C\leq 6)}$, alcoxi $_{(C\leq 6)}$, alquilamino $_{(C\leq 6)}$, dialquilamino $_{(C\leq 12)}$, amido $_{(C\leq 12)}$, o una versión sustituida de cualquiera de estos grupos; y

R_7 es hidrógeno, alquilo $_{(C\leq 12)}$, o alquilo sustituido $_{(C\leq 12)}$;

con la condición de que al menos uno de Z_1, Z_2 o Z_3 sea NR_6, O o S;

n_4 es 1, 2, 3 o 4; o

A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIe)

en donde:

Y_8 e Y_9 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{28}$, en donde X_{28} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{29}$, en donde X_{29} es un grupo protector tio, o $-NX_{30}X_{31}$, en donde X_{30} o X_{31} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{30} y X_{31} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

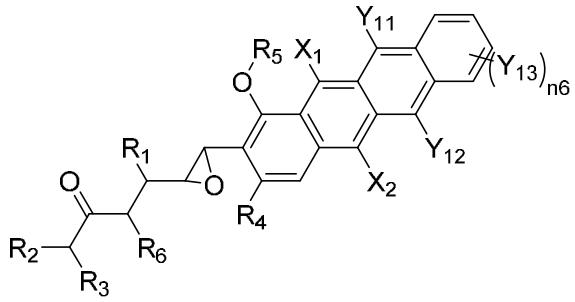
Y_{10} es hidrógeno, oxo, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alqulamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{32}$, en donde X_{32} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{33}$, en donde X_{33} es un grupo protector tio, o $-NX_{34}X_{35}$, en donde X_{34} o X_{35} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{34} y X_{35} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente, con la condición de que cuando Y_{10} es oxo, entonces el átomo al que Y_{10} está unido es parte de un doble enlace, y siempre que

cuando el átomo al que Y_{10} está unido es parte de un doble enlace, entonces Y_{10} es oxo;

n_5 es 0 o 1; e

y es 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIf)

en donde:

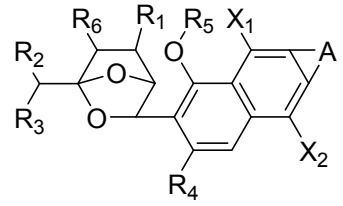
Y_{11} e Y_{12} se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{36}$, en donde X_{36} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{37}$, en donde X_{37} es un grupo protector tio, o $-NX_{38}X_{39}$, en donde ya sea X_{38} o X_{39} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{38} y X_{39} se toman juntos y son un grupo protector amina divalente;

Y_{13} es hidrógeno, hidroxi, amino, mercapto, alcoxi $_{(C\leq12)}$, alcoxi sustituido $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, alquiltio sustituido $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, alquilamino sustituido $_{(C\leq12)}$, $-OX_{40}$, en donde X_{40} es un grupo protector hidroxi, $-SX_{41}$,

en donde X_{41} es un grupo protector tio, o $-NX_{42}X_{43}$, en donde ya sea X_{42} o X_{43} es un grupo protector amina monovalente y el otro es un hidrógeno o X_{42} y X_{43} son tomados juntos y son un grupo protector amina divalente; y

n_6 es 0, 1, 2, 3 o 4;

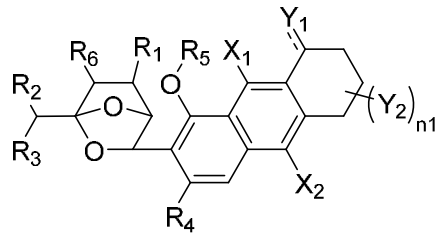
con un ácido de Lewis en condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



(III)

en donde R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, X_1, y X_2 son como se define anteriormente;

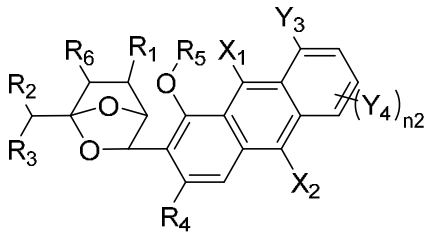
A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIa)

en donde; Y_1, Y_2 y n_1 son como se define anteriormente;

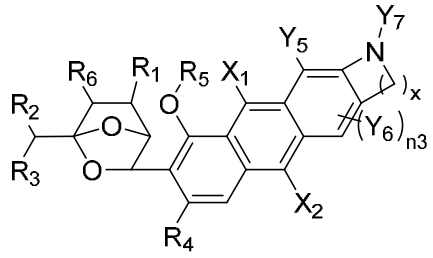
A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIb)

en donde: Y_3, Y_4 y n_2 son como se define anteriormente;

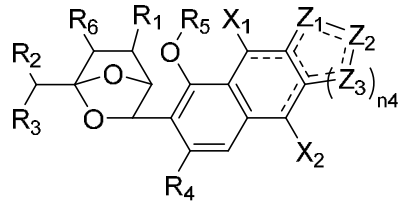
A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIc)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define anteriormente;

A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:

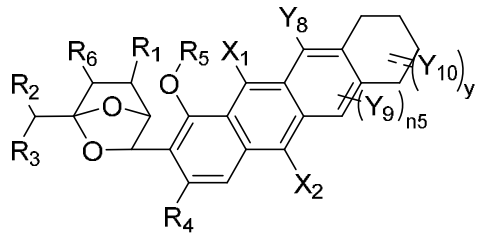


(IIId)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente;

A es un arenodiilo fusionado con un

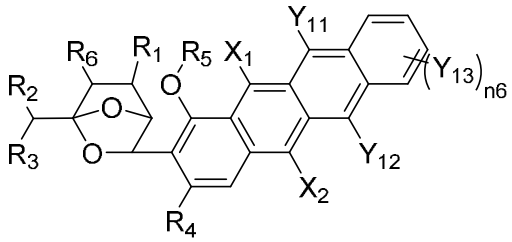
cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIe), o

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se definen anteriormente;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IIIf)

en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente;

o una sal del mismo.

192.- El método de conformidad con la reivindicación 191, caracterizado porque el ácido de Lewis es un metal de transición o un complejo de boro.

193.- El método de conformidad con la reivindicación 191 o reivindicación 192, caracterizado porque el ácido de Lewis es un complejo de boro.

194.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-193, caracterizado porque el ácido

de Lewis es eterato de trifluoruro de boro.

195.- El método de conformidad con la reivindicación 191 o reivindicación 192, caracterizado porque el ácido de Lewis es un complejo de metal de transición.

196.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191, 192 o 195, caracterizado porque el ácido de Lewis es $SnCl_4$.

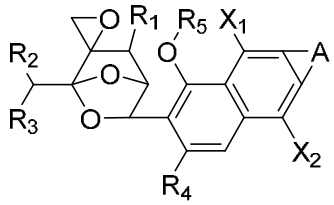
197.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-196, caracterizado porque el método comprende además un solvente.

198.- El método de conformidad con la reivindicación 197, caracterizado porque el solvente es cloroalcano $_{(C\leq12)}$.

199.- El método de conformidad con la reivindicación 198, caracterizado porque el solvente es diclorometano.

200.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-196, caracterizado porque R_6 es alquilideno $_{(C\leq12)}$ o alquildieno sustituido $_{(C\leq12)}$.

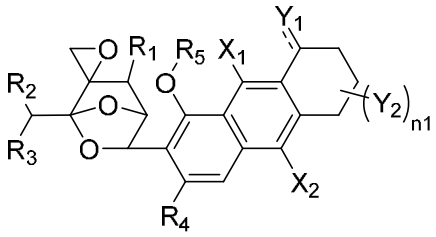
201.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-199, caracterizado porque el método además comprende hacer reaccionar el compuesto con un agente epoxidante bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



(IV)

en donde: R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, X_1, y X_2 son como se define anteriormente,

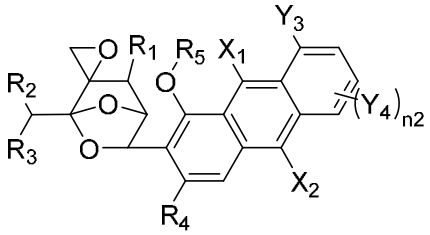
A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVa)

en donde: Y_1, Y_2 y n_1 son como se define anteriormente;

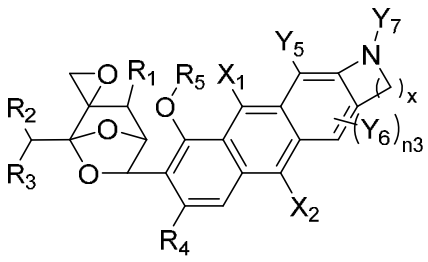
A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVb)

en donde: Y_3, Y_4 y n_2 son como se define anteriormente;

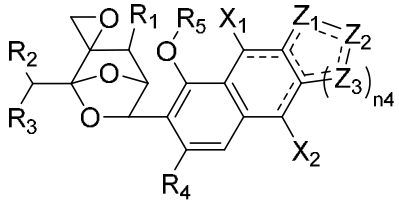
A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVc)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define anteriormente;

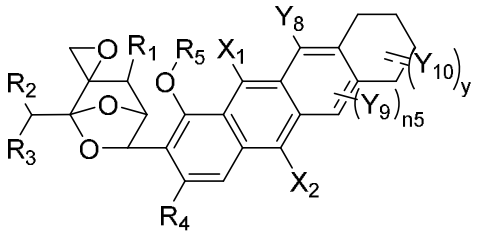
A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVd)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente;

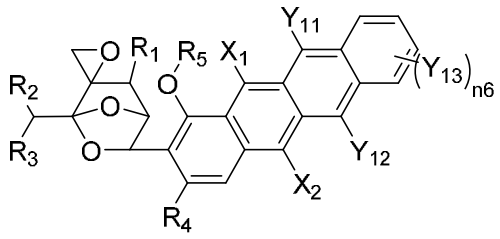
A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVe), o

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se define anteriormente;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(IVf)

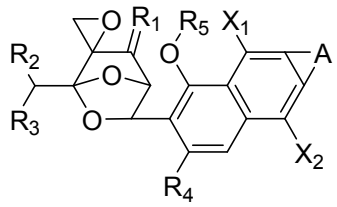
en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente,

o su sal.

202.- El método de conformidad con la reivindicación 201, caracterizado porque el agente de epoxidación es tetraóxido de osmio con cloruro de tosilo y una base.

203.- El método de conformidad con la reivindicación 202, caracterizado porque el tetraóxido de osmio se añade al compuesto y después de un período de tiempo de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 24 horas, se añaden el cloruro de tosilo y la base.

204.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-203, caracterizado porque el método comprende además hacer reaccionar el compuesto con un agente oxidante bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:

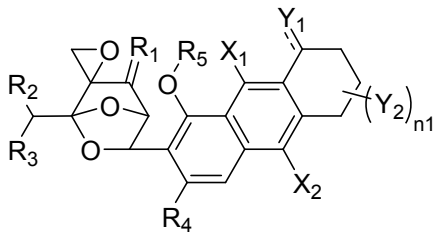


(V)

en donde: R_2, R_3, R_4, R_5, X_1, y X_2 son como se define anteriormente;

R_1 es O, S o NH; y

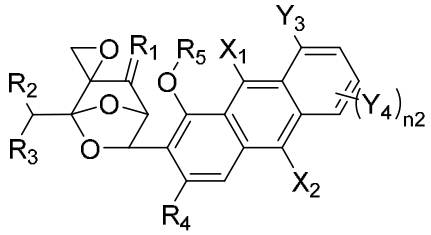
A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Va)

en donde: Y_1, Y_2, y n_1 son como se define anteriormente;

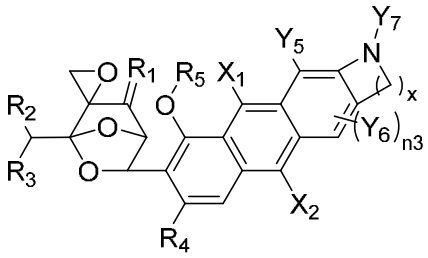
A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Vb)

en donde: Y_3, Y_4, y n_2 son como se define anteriormente;

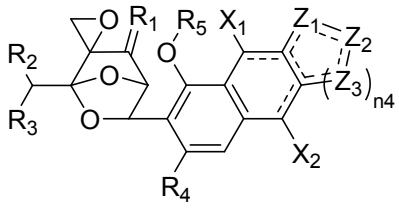
A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Vc)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define anteriormente;

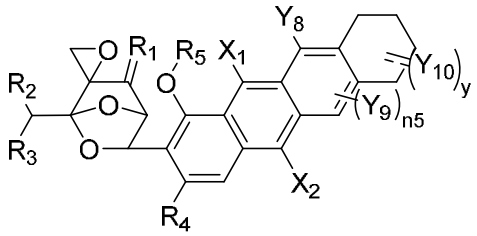
A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Vd)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente;

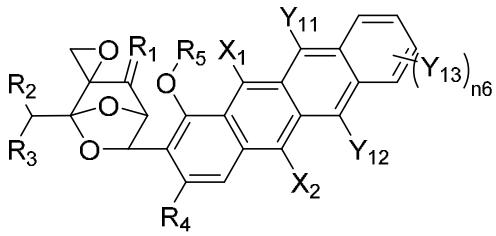
A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ve) o

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se define anteriormente;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



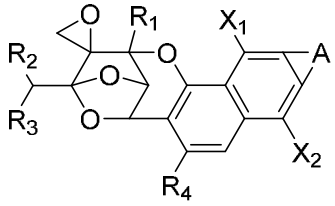
(Vf)

en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define anteriormente;

o una sal del mismo.

205.- El método de conformidad con la reivindicación 204, caracterizado porque el agente oxidante es perrutenato de tetrapropilamonio y N-óxido de N-metilmorfolina.

204.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-205, caracterizado porque el método comprende además hacer reaccionar el compuesto con una fuente de fluoruro bajo condiciones suficientes para producir un compuesto de la fórmula:



(I)

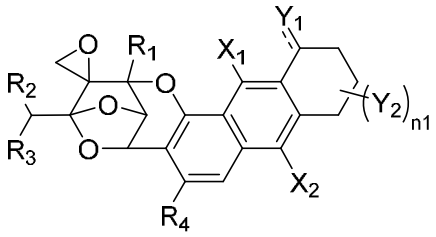
en donde: R_2, R_3, R_4, X_1, y X_2 son como se define anteriormente;

R_1 es amino, hidroxi o mercapto;

alcoxi $_{(C\leq12)}$, cicloalcoxi $_{(C\leq12)}$, alqueniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiniloxi $_{(C\leq12)}$, alquiltio $_{(C\leq12)}$, cicloalquiltio $_{(C\leq12)}$, alqueniltio $_{(C\leq12)}$, alquiniltio $_{(C\leq12)}$, alquilamino $_{(C\leq12)}$, cicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, alquenilamino $_{(C\leq12)}$, alquinilamino $_{(C\leq12)}$, dialquilamino $_{(C\leq12)}$, dicicloalquilamino $_{(C\leq12)}$, dialquenilamino $_{(C\leq12)}$, dialquinilamino $_{(C\leq12)}$, o una versión

sustituida de cualquiera de estos grupos;

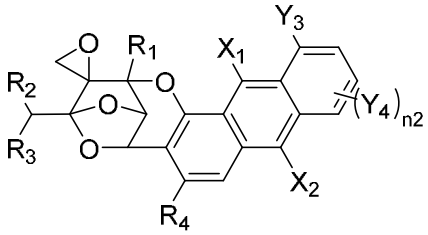
A es un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ia)

en donde: Y_1, Y_2 y n_1 son como se define anteriormente;

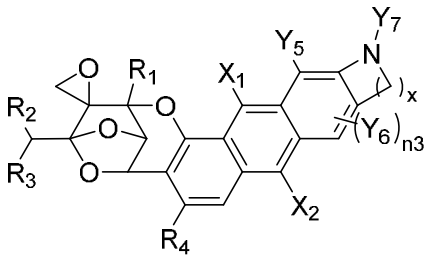
A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ib)

en donde: Y_3, Y_4 y n_2 son como se define anteriormente;

A es un arenodiilo fusionado con un heterocicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:

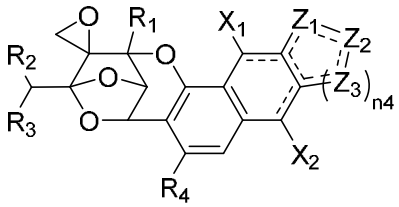


(Ic)

en donde: Y_5, Y_6, Y_7, x y n_3 son como se define

anteriormente;

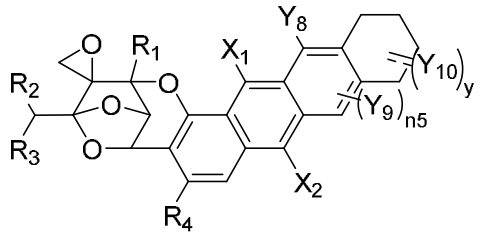
A es un heteroarenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Id)

en donde: Z_1, Z_2, Z_3 y n_4 son como se define anteriormente;

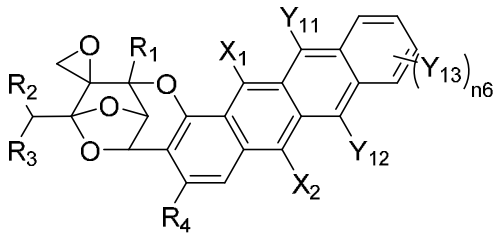
A es un arenodiilo fusionado con un cicloalcanodiilo fusionado y tiene la estructura:



(Ie)

en donde: Y_8, Y_9 y n_5 son como se define anteriormente;

A es un arenodiilo fusionado y tiene la estructura:



(If)

en donde: Y_{11}, Y_{12}, Y_{13}, y n_6 son como se define

anteriormente;

o una sal del mismo.

207.- El método de conformidad con la reivindicación 206, caracterizado porque la fuente de fluoruro es $Et_3N.3HF$.

208.- El método de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 191-207, caracterizado porque el método comprende además una o más etapas de desprotección.

209.- Un conjugado de la fórmula:

$$(A\text{-}L)_n\ X \quad (VI)$$

en donde:

A es un compuesto de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-181;

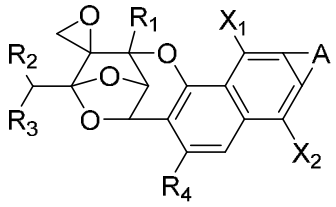
L es un enlace covalente o un enlazador;

N es 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 o 12; y

X es un radical de direccionamiento celular.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

En un aspecto, la presente invención proporciona derivados novedosos de análogos de trioxacarina de la fórmula (I)



(I)

en donde las variables son como se define anteriormente. La aplicación también proporciona composiciones, métodos de tratamiento, y métodos de síntesis de los mismos.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
23 June 2016 (23.06.2016)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2016/100833 A3

(51) International Patent Classification:
C07H 15/24 (2006.01) *C07H 15/26* (2006.01)
C07H 17/04 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2015/066703

(22) International Filing Date:
18 December 2015 (18.12.2015)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
62/094,662 19 December 2014 (19.12.2014) US
62/186,128 29 June 2015 (29.06.2015) US

(71) Applicant: **WILLIAM MARSH RICE UNIVERSITY** [US/US]; 6100 Main St., Houston, TX 77005 (US).

(72) Inventors: **NICOLAOU, Kyriacos, C.**; c/o William Marsh Rice University, 6100 Main St., Houston, TX 77005 (US). **CAI, Quan**; c/o William Marsh Rice University, 6100 Main St., Houston, TX 77005 (US).

(74) Agent: **LONG, S., Reid**; Parker Highlander PLLC, 1120 S. Capital of Texas Highway, Building One, Suite 200, Austin, TX 78746 (US).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, 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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

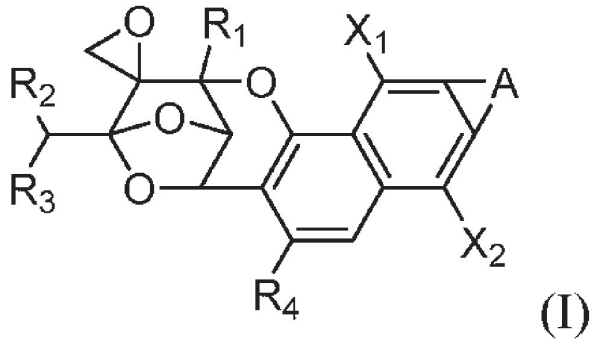
Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
5 January 2017

(54) Title: TOTAL SYNTHESIS OF TRIOXACARCIN DC-45-A2 AND PREPARATION OF TRIOXACARCIN ANALOGS



(I)

(57) Abstract: In one aspect, the present invention provides novel derivatives of trioxacarin analogs of the formula (I) wherein the variables are as defined herein. The application also provides compositions, methods of treatment, and methods of synthesis thereof.

WO 2016/100833 A3